BASENKATALYSIERTE OXYGENIERUNG VON NAPHTHOLEN SYNTHESE, CHEMISCHE REAKTIVITÄT UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ABBAUPRODUKTE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Rainer Grießhammer

aus Karlsruhe

1982

1981

BASENKATALYSIERTE OXYGENIERUNG VON NAPHTHOLEN SYNTHESE, CHEMISCHE REAKTIVITÄT UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ABBAUPRODUKTE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Rainer Grießhammer

aus Karlsruhe

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung : 21. Dezember 1981
Dekan : Prof. Dr. E. Reinhard
1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Rieker
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. P. Krauss

Abstract

GRIESSHAMMER,RAINER: BASENKATALYSIERTE OXYGENIERUNG VON NAPHTHOLEN - SYNTHESE, CHEMISCHE REAKTIVITÄT UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ABBAUPRODUKTE

Im Teil A wird die Synthese der Ausgangsnaphthole beschrieben. Die 2-Alkyl-4-arylnaphthole werden durch Reduktion von Chinolen dargestellt, diese wiederum durch 1,4-Addition metallorganischer Verbindungen an Chinone. Bei kleinen Substituenten in 2-Stellung kommt es dabei vorwiegend zur Bildung von 1,2-1,4-Diadditionsprodukten. Zur Unterdrückung der 1,2-Addition wurde erstmals die Methode der Doppelbindungsblockierung eingesetzt. Durch Epoxidierung der Chinone und anschließender Addition von Arylmagnesiumbromid erfolgt die Bildung von Epoxy-p-Chinolen in hohen Ausbeuten, als Nebenprodukte entstehen Diolepoxide.

Durch Säurekatalyse bilden sich aus Naphthodiolen die 2,4-Diarylnaphthole. Als Zwischenprodukte bei dieser Reaktion konnten Benzocyclohexadienone und hochsubstituierte 1,2-Naphthalinoxide isoliert werden.

Teil B behandelt den chemischen Abbau der Naphthole mit molekularem Sauerstoff und Kalium-tert-butylat als Base. Je nach Reaktionsbedingungen und Substituenten lassen sich o- und p-Chinolhydroperoxide, Epoxy-p-chinole und Indenone isolieren.
Die Struktur der Epoxy-p-chinole konnte durch zwei Vergleichssynthesen und eine Röntgenstrukturanalyse gesichert werden.

Im Teil C werden die Synthesen und säurekatalysierten Reaktionen von p-chinoliden Verbindungen aufgeführt.
Die Hydroxygruppe der Chinole läßt sich durch geeignete Nucleophile substituieren, wobei vorwiegend p-Chinol-,aber auch o-Chinolderivate entstehen. In Abwesenheit von Nucleophilen bilden sich in einer komplexen Redoxreaktion o-Chinone und Naphthole.

Biologische Kurzzeittests zeigen, daß die untersuchten Naphthole und deren Abbauprodukte keine Tumor- oder Anti-Tumor-Aktivität aufweisen.

Herrn Prof. Dr. Anton Rieker danke ich herzlich für seine verständnisvolle Betreuung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch der Friedrich-Ebert-Stiftung, Bonn, für die Gewährung eines Promotionsstipendiums, sowie Herrn Prof. Dr. M. Wenzel, Berlin, für die Durchführung der Tests mit Ascites-Tumor-Zellen.

Die Welle
die uns heute fortreißt
wirft uns morgen
an den Strand

(Svende Merian)

INHALTSVERZEICHNIS

	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
A	DARSTELLUNG 2,4-DISUBSTITUIERTER α-NAPHTHOLE	4
I	Einleitung	4
II	Darstellung der 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a-e	5
II 1	Darstellung der para-Chinole 4	6
II 2	Darstellung der Chinole 4 durch Addition von Aryl-Magnesiumbromiden an Chinone 3	6
II 2.1	Spektroskopische Daten der Chinole 4a - e	7
II 2.1.1	IR-Spektren der Chinole 4	8
II 2.1.2	^{1}H-NMR-Spektren der Chinole 4	8
II 2.1.3	^{13}C-NMR-Spektren der Chinole 4	8
II 2.2	Spektroskopische Daten der Diadditions-produkte 5	10
II 3	Darstellung des Chinols 4a mittels selektiver Carbonylmaskierung	11
II 4	Darstellung der Chinole 4a,b, bzw. der Epoxy-p-chinole 7 durch Doppelbindungsblockierung	13
II 4.1	Epoxidierung der Chinone 3	15
II 4.2	Addition von Phenylmagnesiumbromid	15
II 4.2.1	Spektroskopische Daten der Diadditions-produkte 8	16
II 4.2.2	Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 8b	16
II 4.3	Reduktion der Epoxy-p-chinole 7 zu den Chinolen 4	18
II 5	Reduktion der p-Chinole 4a - e zu den Naphtholen 1a - e	18
II 6	Darstellung der Naphthole 1f,g	19
II 7	Darstellung der Naphthole 1h,i	20
II 8	Spektroskopische Daten der Naphthole 1a-i	20
II 9	Zusammenfassung der Ergebnisse	22

B	BASENKATALYSIERTE OXYGENIERUNG	24
I	Einleitung und Problemstellung	24
I 1	Vergleich der Oxygenierung von Phenolen und Naphtholen	24
I 2	Die Frage der Regioselektivität	26
I 3	Der Einfluß der Substituenten	27
II	Die Oxygenierungsreaktion: Durchführung und Isolation der Reaktionsprodukte	28
II 1	Die Oxygenierung der 4-arylsubstituierten Naphthole 1a - g	28
II 1.1	Oxygenierung bei 75°C	28
II 1.1.1	Struktur des Epoxychinols 7	29
II 1.1.2	Vergleichssynthesen der Epoxychinole 7	30
II 1.1.3	Röntgenstrukturanalyse von 7d	31
II 1.1.4	Spektroskopische Daten der Epoxychinole 7	34
II 1.2	Oxygenierung bei -20°C	37
II 1.2.1	Darstellung der para-Chinolhydroperoxide 16	38
II 1.2.2	Spektroskopische Daten der Chinolhydroperoxide 15 und 16	40
II 1.3	Gleichgewicht der o- und p-Isomeren	40
II 1.4	Isolierung von Indenonen 14	42
II 1.4.1	Zuordnung der Indenon-Struktur 14	43
II 1.5	Mechanismus der Naphtholoxygenierung	43
II 1.5.1	Reihenfolge der Reaktionsprodukte	43
II 1.5.2	Bildung der Chinolhydroperoxide	44
II 1.5.3	Regioselektivität bei der Bildung der Chinolhydroperoxide	45
II 1.5.4	Isomerierung der Chinolhydroperoxide	45
II 1.5.5	Einfluß der Substituenten auf die Bildung der Hydroperoxide	48
II 1.5.6	Bildung der Epoxy-p-chinole 7	48
II 1.5.7	Bildung der Indenone 14	50
II 1.6	Oxygenierung der Naphthole 1h,i	50
II 1.7	Versuchte Darstellung des Epoxy-p-chinols 13d	51
III	Zusammenfassung	53

C	SÄUREKATALYSIERTE REAKTIONEN CHINOLIDER VERBINDUNGEN	56
I	Einleitung	56
II	Die Reaktionen. Durchführung und Isolierung der Reaktionsprodukte	58
II 1	Umsetzung der p-Chinole mit Säure in Abwesenheit von Nucleophilen	58
II 2	Umsetzung der p-Chinole 4 mit Säure in Gegenwart von Nucleophilen	58
II 3	Mechanismus der p-Chinol/Säure-Reaktionen	59
III	Säurekatalysierte Reaktionen von Chinolhydroperoxiden	61
III 1	Allgemeines	61
III 2	Säurekatalysierte Reaktionen monocyclischer Chinolhydroperoxide und deren Acetate	62
III 3	Säurekatalysierte Reaktionen bicyclischer Chinolhydroperoxide und derer Ester	63
III 3.1	Darstellung der tert-Butyl-peroxide 22d,23d	63
III 3.2	Die Reaktionen	64
III 4	Der Mechanismus	65
III 4.1	Das Phenoxenium- bzw. Naphthoxenium-Kation	66
III 4.2	Die Weiterreaktion des Chinoxykations	67
IV	Diskussion der Ergebnisse	69
D	DARSTELLUNG VON 1,2-NAPHTHALINOXIDEN	71
I	Allgemeines	71
II	Die Reaktion. Durchführung und Aufklärung der Reaktionsprodukte	72
II 1	Darstellung der Naphthodiole	72
II 2	Säurekatalysierte Darstellung der 1,2-Arenoxide 10	72
III	Spektroskopische Daten und Reaktivität	73
III 1	Die Benzocyclohexadienone 11	73
III 2	Festlegung der Struktur der Verbindungen 10	74
III 2.1	Das Massenspektrum	74

III 2.2	IR-Spektrum	75
III 2.3	^{1}H-NMR-Spektrum	75
III 2.4	^{13}C-NMR-Spektrum	76
III 2.5	Die Reaktionen der Verbindungen 10	76
III 2.6	Zusammenfassung der Strukturermittlungen	76
III 3	Zusammenfassung	77
E	^{13}C-NMR-SPEKTREN	78
I	Einleitung	78
II	^{13}C-NMR-Spektren	78
II 1	^{13}C-NMR-Spektren der Chinone 3c,d	78
II 2	Das ^{13}C-NMR-Spektrum des p-Chinon-epoxids 6d	81
II 3	^{13}C-NMR-Spektrums des o-Chinons 19d	82
II 4	Die ^{13}C-NMR-Spektren der Epoxy-p-chinole 7d,7f	83
II 4.1	Das ^{13}C-NMR-Spektrum des Epoxidchinols 7d	83
II 4.2	Das ^{13}C-NMR-Spektrum des Epoxy-chinols 7f	85
II 5	Die ^{13}C-NMR-Spektren der Chinole 4d,e	86
II 6	Die ^{13}C-NMR-Spektren des-o-Chinolhydroperoxids 15d und des p-Chinolhydroperoxids 16d	87
II 7	Das ^{13}C-NMR-Spektrum des 1,2-1,4-Diadditionsprodukts 5b	88
F	ZUSAMMENFASSUNG	89
G	EXPERIMENTELLER TEIL	92
I	Allgemeines	92
II	Experimente zu Kapitel A(Darstellung der Naphthole)	93
II 1	Darstellung der 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a-e	93
II 1.1	Darstellung der p-Chinole 4 durch Addition von Arylmagnesiumbromiden an die Chinone 3 (Nebenprodukt 5)	93
II 1.2	Darstellung des p-Chinols 4a mittels selektiver Carbonylmaskierung	95

II 1.3	Darstellung der Epoxy-p-chinone 6	96
II 1.4	Darstellung der Epoxy-p-chinole 7 (Nebenprodukte 8)	96
II 1.5	Reduktion des Epoxychinols 7b	98
II 1.6	Darstellung der Naphthole 1 durch Reduktion der Chinole 4	98
II 2	Darstellung der Naphthole 1f,g	99
II 2.1	Darstellung der Diole 9f,g	99
II 2.2	Darstellung der Naphthole 1f,g aus den Diolen 9	100
II 3	Darstellung des Naphthols 1i	101
III	Experimente zu Kapitel B(Oxygenierung)	101
III 1	Oxygenierungen	101
III 1.1	Oxygenierung bei 75°C	101
III 1.2	Oxygenierung bei -20°C	102
III 2	Vergleichssynthesen	103
III 2.1	Darstellung der Epoxy-p-chinole 7c-e durch Epoxidierung der Chinole 4c-e	103
III 2.2	Darstellung der o-Chinolhydroperoxide 15 und der p-Chinolhydroperoxide aus den Naphtholen 1	104
III 3	Reaktionen der Chinolhydroperoxide 15 und 16 sowie der Epoxychinole 7	105
III 3.1	Darstellung des o-Chinols 17d durch Reduktion des o-Chinolhydroperoxids 15d	105
III 3.2	Darstellung der o-Chinone 19d,e durch säurekatalysierte Zersetzung des o-Chinolhydroperoxids 15	105
III 3.3	Darstellung der Epoxychinole 7 durch basenkatalysierte Umsetzung der o-Chinolhydroperoxide 15 bzw. p-Chinolhydroperoxide 16	106
III 3.4	Isomerisierung o-Chinolhydroperoxid 15d ⇌ p-Chinolhydroperoxid 16d	106
III 3.4.1	Isomerisierung in Abwesenheit von Base	106
III 3.4.2	Isomerisierung in Gegenwart von K-*tert*-butylat als Base	107
III 3.5	Darstellung der Indenone 14	107

III 4	Oxygenierung der Naphthole 1h,i	108
III 4.1	Oxygenierung des Naphthols 1h	108
III 4.2	Oxygenierung des Naphthols 1i	108
III 5	Versuchte Darstellung des Epoxy-o-chinols 13d	109
III 5.1	Epoxidierung des o-Chinols 17d	109
III 5.2	Epoxidierung des o-Chinons 19d, Isolierung des o-Chinon-Addukts 21d	109
IV	Experimente zu Kapitel C(Säurekatalysierte Reaktionen chinolider Verbindungen)	110
IV 1	Säurekatalysierte Reaktionen von p-Chinolen	110
IV 1.1	Darstellung der o-Chinone 17 aus den p-Chinolen 4	110
IV 1.2	Darstellung des p-Chinolhydroperoxids 16d aus dem p-Chinol 4d	110
IV 2	Säurekatalysierte Reaktionen von Chinolhydroperoxiden	111
IV 2.1	Darstellung von Peroxyether 22d und 23d aus dem Naphthol 1d	111
IV 2.2	Säurekatalysierte Reaktionen des p-Chinolhydroperoxids 16d	112
IV 2.2.1	Reaktionen mit Säurespuren	112
IV 2.2.2	Reaktionen mit Überschuß an Säure	112
IV 2.3	Säurekatalysierte Reaktion des p-Chinolperoxyethers 22d	112
IV 2.4	Säurekatalysierte Reaktion des o-Chinoltrifluoracetats 25	113
V	Experimente zu Kapitel D(Darstellung von Naphthalin-1,2-oxiden)	113
V 1	Darstellung der Naphthalin-1,2-oxide 10	113
V 2	Weiterreaktion der Naphthalin-1,2-oxide 10 mit Säure	114
V 2.1	Reaktion von Arenoxid 10 zu dem Benzocyclohexadienon 11	114
V 2.2	Reaktion von 10 mit Überschuß an Säure zum Naphthol 1	114
V 2.3	Weitere Darstellungsmöglichkeiten der Verbindungen 11	115

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Oxidation von Phenolen und Naphtholen ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Der Grund liegt vor allem in der großen praktischen Bedeutung dieser Reaktionen und der untersuchten Stoffe.
So sind Phenole wirksame Antioxidantien und Stabilisatoren sowohl für Kunststoffe, Öle, Fette, Seifen etc. als auch für Lebensmittel[98-102]. Gleiches gilt für die Naphthole[103-106]. Sie sind Antioxidantien für Kunststoffe, Gummi und Petroleumprodukte sowie für Lebensmittel. Viele dieser Naphthole üben eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Bakterien aus[107,108]. Desweiteren finden Naphthole Verwendung als Zwischenprodukte für Teerfarbstoffe und Pestizide, als Lösungsmittel für Wachse, Harze etc., als Homogenisierungsmittel und Stabilisatoren für Emulsionen sowie zur Herstellung von Pelz- und Haarfarben, synthetischen Parfümen, Antiseptika und Schmieröladditiven[109].

Gerade wegen der vielseitigen Verwendung der Naphthole ist es wichtig, ihren oxidativen Abbau unter den verschiedensten Bedingungen zu untersuchen und die dabei entstehenden Produkte genau zu erfassen.
Als eine der möglichen Abbaureaktionen bietet sich die basenkatalysierte Oxygenierung an, d.h. die Umsetzung mit molekularem Sauerstoff in basischem Medium.
Für Phenole sind solche Arbeiten schon mehrfach durchgeführt worden[41-44], während Naphthole bisher kaum untersucht wurden.

Von daher erschien es notwendig, den Mechanismus der basenkatalysierten Oxygenierung von Naphtholen aufzuklären und mit dem der Phenole zu vergleichen. Weiter sollten die Reaktivität und die biologische Wirkung der wichtigsten Abbauprodukte bestimmt werden.
In der vorliegenden Arbeit wird nun die Oxygenierung von verschiedenen 2,4-disubstituierten Naphtholen 1 in tert-Butanol beschrieben (Kap. B).

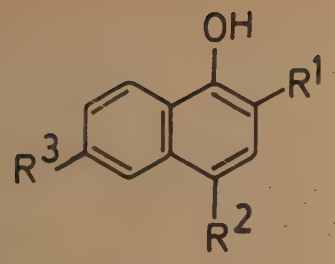
Soweit möglich, sollten dabei alle Reaktionsprodukte unter verschiedenen Bedingungen der Zeit und der Temperatur isoliert und charakterisiert werden. Nach der Methode der Zwischenprodukte sollte der Mechanismus aufgestellt und mit demjenigen der Phenoloxygenierung verglichen werden.
Weiter war beabsichtigt, eine systematische Substituentenvariation bei den Naphtholen durchzuführen und den Einfluß der Substituenten auf den Verlauf der Oxygenierung zu diskutieren.

Die Darstellung einiger Ausgangsverbindungen bereitete erwartungsgemäß Schwierigkeiten. Die Synthesen der Naphthole 1a-i und der Chinole 4a-e sind in Kapitel A zusammengefaßt. Neben gängigen Darstellungsmethoden der Chinole 4 wird die neu entwickelte Methode der Doppelbindungsblockierung beschrieben.
Als Nebenprodukte bei dieser Methode entstehen die interessanten Diolepoxide 8.
Bei der Darstellung der Naphthole 1f,g sind die dabei entstehenden Zwischenprodukte von ganz besonderem Interesse. Aufgrund vergleichender Betrachtungen mit monocyclischen Verbindungen[3,85)] ist die Bildung von 1,2-Arenoxiden 10 und/oder Oxepinen 27 bzw. 29 denkbar[80-85)].

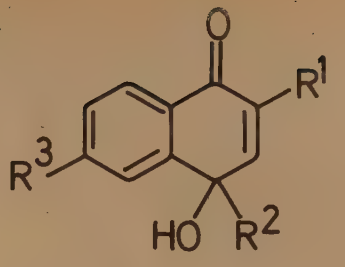
Durch Vergleichssynthesen bzw. durch weitere Umsetzungen von bei der Oxygenierung erhaltenen Verbindungen wurde das Interesse im Verlauf dieser Arbeit auf p-chinolide Verbindungen gelenkt.
Während die Reaktivität der entsprechenden Chinolat-Anionen bzw. Chinoxy-Radikale Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war[41-44,74-78)], ist demgegenüber das Verhalten der Chinoxy-Kationen kaum bekannt, so daß dahingehende Experimente angestellt wurden[73)].
In Kapitel C werden die säurekatalysierten Reaktionen der p-chinolider Verbindungen bzw. der Naphthochinoxy-Kationen beschrieben.

2.3.1	Darstellung von 11 aus dem Diol 9f	115
2.3.2	Darstellung der Vergleichsverbindung 11k	115
	BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	116
	Einleitung	116
	Carcinogenese durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	116
	Beschreibung der biologischen Tests und der Ergebnisse	118
.1	Tests auf Tumor- bzw. Antitumoraktivität	118
.2	Test mit Ascites-Tumor-Zellen	118
.3	Bestimmung der akuten Toxizität	119
	LITERATURVERZEICHNIS	120

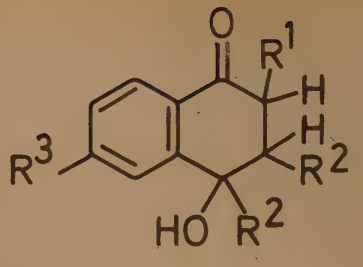
	R^1	R^2	R^3
a	CH_3	Ph	H
b	CH_2CH_3	Ph	H
c	tert-Bu	Ph	H
d	tert-Bu	Ph	tert-Bu
e	tert-Bu	4-CH_3O-C_6H_4	tert-Bu
f	4-CH_3-C_6H_4	4-CH_3-C_6H_4	tert-Bu
g	4-CH_3-C_6H_4	4-CH_3O-C_6H_4	tert-Bu
h	CH_3	OCH_3	H
i	tert-Bu	OCH_3	tert-Bu



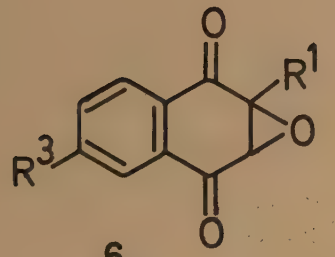
1



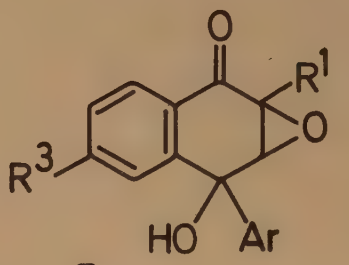
4



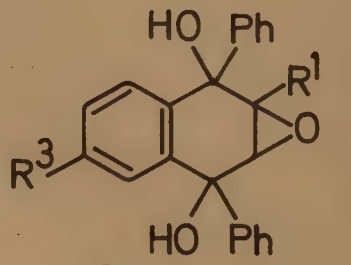
5



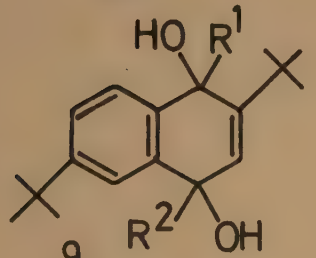
6



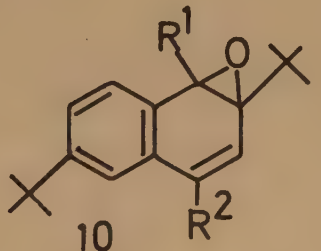
7



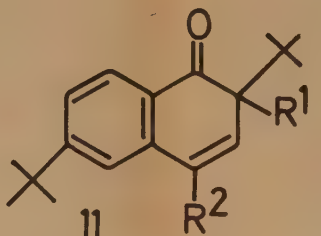
8



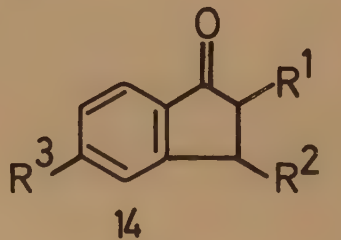
9



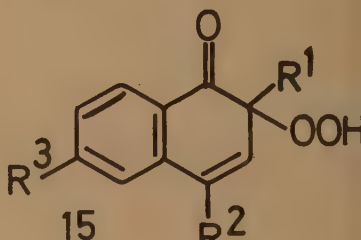
10



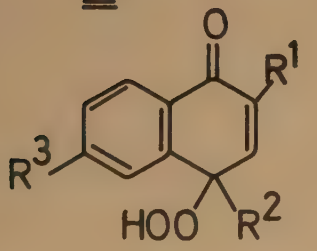
11



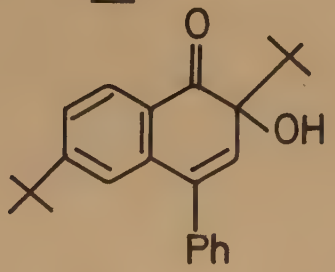
14



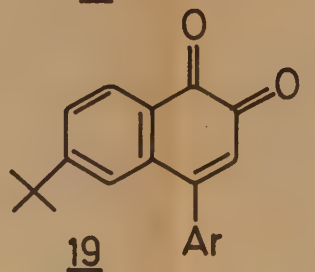
15



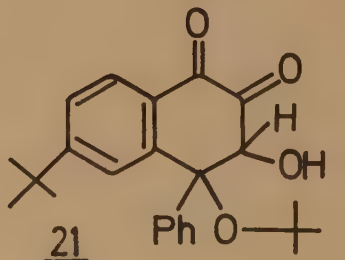
16



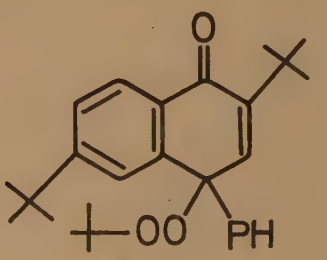
17



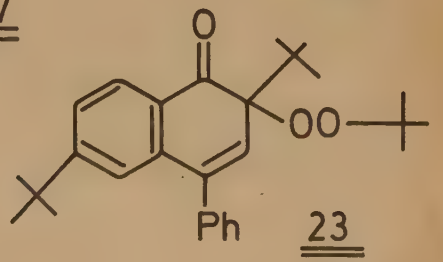
19



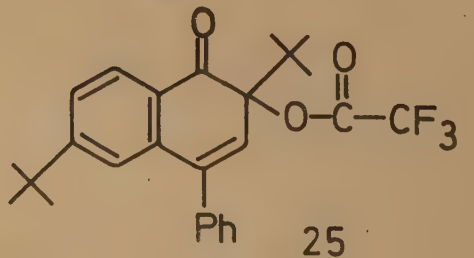
21



22



23



25

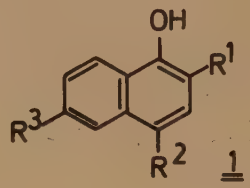
Im Kapitel E werden die ^{13}C-NMR-Spektren der Chinole 4, der Epoxychinole 7, der Chinolhydroperoxide 15,16 und weiterer Verbindungen aufgeführt.
Da für diese Naphthalinderivate relativ wenig Vergleichsmaterial vorliegt, obschien es von Vorteil, sie gemeinsam zu interpretieren.

Die Metaboliten von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, insbesondere die Arenoxide , werden für die cancerogene Wirkung der Aromaten verantwortlich gemacht.
Aus diesem Grund wurden die Naphthole 1 und ihre Abbauprodukte mit Kurzzeittests auf ihre Tumoraktivität geprüft.

A DARSTELLUNG 2,4-DISUBSTITUIERTER α-NAPHTHOLE

I Einleitung

Zur Untersuchung der basenkatalysierten Oxygenierung von α-Naphtholen wurden die 2,4-disubstituierten Naphthole 1 dargestellt. Dies sollte den Vergleich mit 2,4,6-trisubstituierten Phenolen [1] ermöglichen.



1

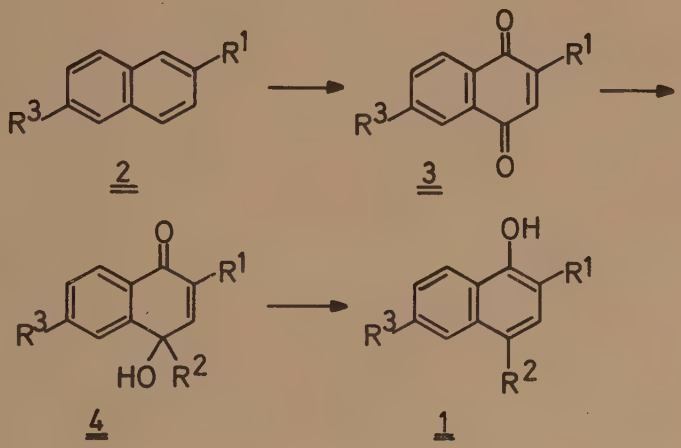
	R^1	R^2	R^3
a	CH_3	Ph	H
b	CH_2CH_3	Ph	H
c	tert-Bu	Ph	H
d	tert-Bu	Ph	tert-Bu
e	tert-Bu	4-CH_3O-C_6H_4	tert-Bu
f	4-CH_3-C_6H_4	4-CH_3-C_6H_4	tert-Bu
g	4-CH_3-C_6H_4	4-CH_3O-C_6H_4	tert-Bu
h	CH_3	OCH_3	H
i	tert-Bu	OCH_3	tert-Bu

Ebenso wurde eine systematische Variation der Substituenten durchgeführt, um deren Einfluß auf den Ablauf der Oxygenierung untersuchen zu können. Die Bevorzugung von tert-Butyl-Substituenten in 6-Stellung erfolgte hauptsächlich aus synthetischen Gründen, da das entsprechende Naphthochinon 3d viel einfacher als das monosubstituierte Naphthochinon 3c darzustellen ist. Der Einfluß von R^3 auf den Verlauf der Oxygenierung erwies sich als vernachlässigbar.

II Darstellung der 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a - e

Zur Synthese dieser Naphthole wurde nachstehender Weg (Schema 1) beschritten, der sich schon bei der Darstellung von Phenolen und Anilinen bewährte [1,2,3]:
Die Oxidation der Alkylnaphthaline 2 mit Chromsäure [4,5,6] führt zu den Alkyl-(1,4)-naphthochinonen 3. Diese lassen sich mit den entsprechenden Aryl-Magnesiumbromiden zu den para-Chinolen 4

Schema 1: Darstellung der Naphthole 1a - e



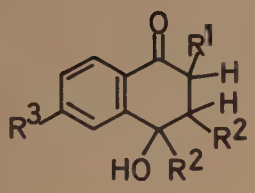
umsetzen, aus denen durch Reduktion mit Zinkstaub/Salzsäure die gewünschten Naphthole entstehen. Mit Ausnahme des para-Chinols 4d [7,8] sind die Chinole und Naphthole sowie deren Oxygenierungsprodukte in der Literatur noch nicht beschrieben. Obwohl dabei die Darstellung der Chinole 4 Anlaß zu Schwierigkeiten gab (vgl.II.1) , wurde von einer Ringschlußsynthese der Naphthole 1 abgesehen. Die bei diesen Methoden benötigten substituierten Ausgangsstoffe wären in der Regel eher noch schwerer zu synthetisieren gewesen.

II 1 Darstellung der para-Chinole 4

Wie aus den jahrzehntelangen Bemühungen von Crawford [7,9-13] hervorgeht, reagieren die Alkylnaphthochinone 3 je nach Substituenten und Reaktionsbedingungen zu den unterschiedlichsten Produkten. Bei sperrigen Substituenten (wie tert-Butyl) in 2-Stellung konnte Crawford das Chinol 4d als Hauptprodukt isolieren [7,9], während ihr dies bei kleineren Substituenten nicht gelang [10].
Bei kleinen Substituenten oder bei Überschuß des metallorganischen Reagenzes kommt es vielmehr zur Bildung von 1,2-1,2- bzw. 1,2-1,4-Diadditionsverbindungen sowie zu Umlagerungsprodukten und zu Phthaliden [9,10].
In der Regel sind dabei niedrige Ausbeuten, verbunden mit aufwendigen Trennungen, zu erwarten.
Insbesondere bei der Darstellung der Chinole 4a und 4b gingen diese Befürchtungen leider auch in Erfüllung.
Die gewünschten Chinole 4a - e konnten zwar alle durch Addition von metallorganischen Verbindungen an die entsprechenden Chinone 3 synthetisiert werden, jedoch in miserablen Ausbeuten und in mühevoller Weise (vgl.II 2), so daß neue Wege beschritten werden mußten:
Der eher konventionelle der selektiven Carbonylblockierung [14,15] (II 3) und der erstmals beschrittene Weg der Doppelbindungsblockierung mittels Expoxidierung (II 4).

II 2 Darstellung der Chinole 4 durch Addition von Aryl-Magnesiumbromiden an Chinone 3

Durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen gelang es, das Chinol 4d [7,8] in erheblich verbesserter Ausbeute und die Chinole 4a - c und 4e erstmals darzustellen. Bei Chinonen mit kleinen Substituenten wurden auch die 1,2-1,4 Diadditionsprodukte 5 isoliert (Tabelle 1).



5

	R^1	R^2	R^3
a	CH_3	C_6H_5	H
b	C_2H_5	C_6H_5	H

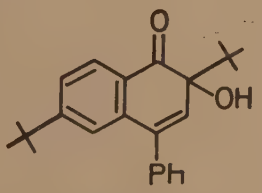
Tabelle 1: Ausbeuten an 4 und 5

	4 (%)	5 (%)
a	10	9
b	16	37
c	59	--
d	78	--
e	70	--

Im Falle des Diadditionsproduktes 5b entstand ein Isomerengemisch, wie ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Untersuchungen zeigen.

II 2.1 Spektroskopische Daten der Chinole 4a - e

Die Spektren der p-Chinole 4 können aufgrund umfangreichen Vergleichsmaterials [16] zugeordnet werden. Erleichtert wurde dies durch die Synthese des o-Chinols 17d (vgl.Kap.B), dessen spektroskopische Daten der Übersicht halber schon hier aufgenommen werden (Tab.2).



17d

II 2.1.1 IR-Spektren der Chinole 4

Für p-Benzo-chinole beobachtet man bei der C=O-Schwingung Werte zwischen 1657 und 1672 cm^{-1} [16].
Bei o-Chinolen, so auch bei 17d erfolgt demgegenüber eine Verschiebung zu größeren Wellenzahlen.

Erstaunlich sind aber sowohl für die p-Chinole 4a - e wie auch für das o-Chinol 17d die relativ niedrigen Frequenzen der C=O-Schwingung, vergleicht man sie etwa mit denen von Benzochinolen [16,17].

II 2.1.2 ^{1}H-NMR-Spektren der Chinole 4

Die Signale der beiden tert-Butylgruppen bei den p-Chinolen 4c - e spalten nicht auf, wohl aber beim o-Chinol 17d. Durch sp^3-Hybridisierung des Kohlenstoffatoms C-2 wird hier das Signal der 2-tert-Butylgruppe gegenüber dem der 6-tert-Butylgruppe hochfeldverschoben.
Ein weiterer charakteristischer Unterschied zwischen o- und p-Chinolen zeigt sich in der Signallage des olefinischen Protons. Das Signal der p-Verbindung liegt etwa bei 6.7 ppm und ist im Vergleich zu dem des o-Chinols um 0.5 ppm tieffeldverschoben. Anlaß dazu ist eine zusätzliche Entschirmung durch das konjugierte System mit der Carbonylgruppe.

II 2.1.3 ^{13}C-NMR-Spektren der Chinole 4

Eine ausführliche Besprechung aller ^{13}C-NMR-Spektren einschließlich Kopplungskonstanten erfolgt im Kapitel E.II.5. Die wichtigsten Signale seien schon hier genannt: 184.8 ppm für die Carbonylgruppe; die Signale der C-Atome C-2 und C-3 fallen erwartungsgemäß in den olefinischen Bereich (Chinol 4d : C-2 mit 156.4 ppm und C-3 mit 145.5 ppm). Der sp^3-hybridisierte Kohlenstoff C-4 absorbiert bei 72.3 ppm.

Tabelle 2: Spektroskopische und analytische Daten der Chinole 4

IR(KBr), in cm^{-1}

	OH	Alkyl	C=O
4a	3420	3070	1657 1640^{++}
4b	3400	2970	1650
4c	3400	2940	1641
4d	3470	2960	1649
4e	3415	2930	1640
17d	3460	2950	1668

^{1}H-NMR,CCl_4, in ppm

	2-Akyl	6-t-Bu	OH	OCH_3	olef.H	arom. H
4a	2.02^d	-	2.57	-	6.77	7.27 - 8.11$^+$
4b$^+$	1.00^t 2.33^q	-	3.13	-	6.33^t	7.21 - 8.15
4c	1.23	-	2.83	-	6.70	7.10 - 8.18
4d	1.25	1.25	2.53	-	6.67	7.30 - 8.10
4e	1.23	1.23	3.28	3.73	6.73 - 7.89$^+$	
17d	0.96	1.24	3.35	-	6.14	7.06 - 7.89

MS,m/e, Int. in %

	M^+	Int.	M^+-Alkyl	Int.
4a	250	100.0	235	75.0
4b	264	25.0	235	100.0
4c	292	9.8	235	100.0
4d	348	7.5	291	100.0
4e	378	13.0	321	100.0
17d	348	24.0	291	20.5

d = Duplett
t = Triplett
q = Quartett

$^+$ = in $CDCl_3$
$^{++}$ = p-chinolide Doppelbande

II 2.2 Spektroskopische Daten der Diadditionsprodukte 5

Die Spektren der Diadditionsprodukte 5 können durch Vergleich mit den analogen monocyclischen[18] und bicyclischen[7] Verbindungen zugeordnet werden.

Das IR-Spektrum zeigt eine OH-Bande im Bereich zwischen 3400 und 3450 cm^{-1}. Eine Ketobande im Bereich 1650-1670 cm^{-1} schließt die Diolstruktur 9 aus.

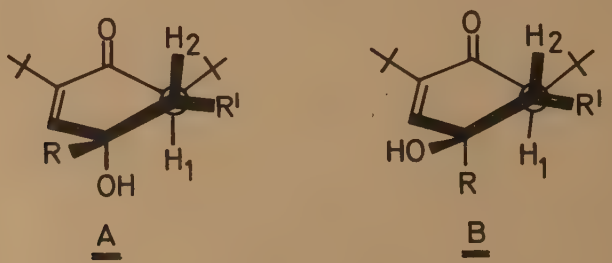
Die Molekülmasse im MS und die Integration im ^{1}H-NMR-Spektrum sichern die Struktur eines Diadditionsprodukts.

Auch im H-NMR-Spektrum findet man die OH-Gruppe (2.9 ppm,läßt sich gegen D_2O austauschen). Die Signale der beiden Protonen an den aliphatischen Kohlenstoffatomen C-2 und C-3 fallen zusammen(3.64 ppm). Bei den monocyclischen Verbindungen liegen die Werte im Bereich von 2.6 - 3.5 ppm[18], wobei die Differenz der Signallage von H-2 und H-3 mit kleineren Substituenten geringer wird.

Im Falle des Diadditionsprodukts 5b kann man zwei Isomere nachweisen, wie sowohl aus den ^{1}H-NMR -als auch den ^{13}C-NMR-Spektren hervorgeht. Das Verhältnis der Isomeren "A" und "B" beträgt 2.5:1. Über die genaue sterische Anordnung kann nur eine vorläufige Aussage gemacht werden.

Henes beschreibt in seiner Doktorarbeit [18] die zwei Stereoisomeren A und B, die er aus 12 Anordnungsmöglichkeiten als die wahrscheinlichsten auswählt (vgl.Abb.1).

Abb.1: Die stereoisomeren Diadditionsprodukte 5b (A,B)



Im Falle großer raumerfüllender Reste R erscheint die Konfiguration A bevorzugt, bei der die aliphatische tert-Butylgrup-

pe sowie R und R' äquatorial zur Ringebene stehen. Überträgt man diese Annahmen auf das bicyclische System, so ist auch hier "A" bevorzugt, so daß es gerechtfertigt scheint, dem in größerer Menge entstehenden Isomeren die Konfiguration A zuzuordnen.

II 3 Darstellung des Chinols 4a mittels selektiver Carbonylmaskierung

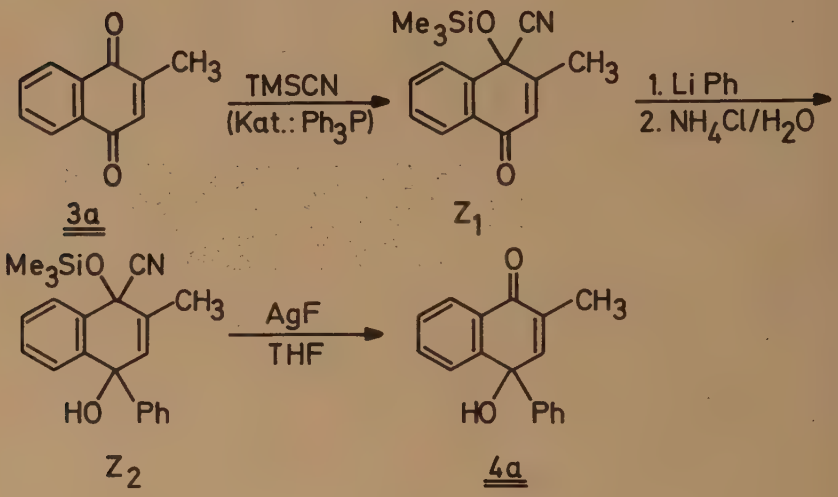
In den letzten zehn Jahren wurde die Methodologie der organischen Chemie durch eine Reihe von Reaktionen mit Organo-Silicium-Verbindungen bereichert [19]. Trimethylsilylcyanid eignet sich dabei zur selektiven Carbonylmaskierung, mithin zur Darstellung von Chinolen [14,15]. Interessanterweise reagiert Trimethylsilylcyanid mit α,β-ungesättigten Ketonen, Aldehyden und Chinonen nur zu 1,2-Addukten [14,15,20]. Bei unsymmetrisch substituierten Chinonen wird der Angriff des Trimethylsilylcyanids durch die relative Carbonyl-Elektrophilie diktiert - nur in extremen Fällen sind sterische Effekte vorherrschend [15].

Durch Darstellung geschützter Chinone, Addition von metallorganischen Verbindungen und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe mit Silberfluorid in wässrigem Tetrahydrofuran lassen sich gute Ausbeuten an p-Chinolen erzielen [15].

Die Nachteile der Methode bestehen darin, daß die Chinole mit relativ teuren Reagenzien in drei Schritten (statt einem) synthetisiert werden, daß ebenfalls Nebenprodukte entstehen (Silyl-Enol-Ether-Bildung [15]), und auch isomere Chinole gebildet werden, die nur schwer abzutrennen sind.

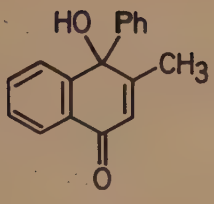
Zur Darstellung des Chinols 4a wurde folgender Reaktionsweg beschritten (Schema 2):

Schema 2: Darstellung von 4a via Carbonylmaskierung



Da das Zwischenprodukt Z_1 in der Literatur bereits beschrieben ist, wurde auf eine Aufarbeitung verzichtet und eine Eintopf-Reaktion durchgeführt, weiter bestand nur das Interesse, das gewünschte Chinol 4a zu isolieren.
Die Gesamtausbeute an 4a war mit 29% zwar besser als bei der normalen Addition von Phenylmagnesiumbromid, aber nicht überragend - auch in diesem Falle mußte eine Trennung mit präparativer Dünnschichtchromatographie durchgeführt werden.
Die Gründe sind leicht aufgezählt: Die Silylierung ist nicht vollständig (unumgesetztes Menadion), es entstehen auch der Silyl-Enol-Ether und das zu Z_1 isomere Silylierungsprodukt Z_3 [14].

Z_3



Z_4

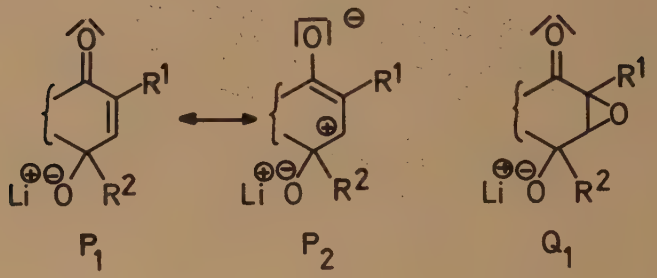
Nach Addition von Phenyllithium und der Demaskierung bildet sich demzufolge neben dem gewünschten Chinol 4a das isomere Chinol Z_4 , unumgesetztes Menadion und Diadditionsprodukt 5a .

II 4 Darstellung der Chinole 4a,b bzw. der Epoxy-p-chinole 7 durch Doppelbindungsblockierung

Die Addition von metallorganischen Verbindungen an p-Naphthochinone mit kleinen Substituenten in 2-Stellung führt zu den p-Chinolen (1,2-Monoadditionsprodukte) und den 1,2-1,4 Diadditionsprodukten, nicht aber zu den Diolen (1,2-1,2-Diadditionsprodukte),vgl.Tab.1.
Zur bevorzugten Darstellung der Chinole bietet sich demzufolge eine Methode an, bei der die 1,4-Addition unterdrückt wird - ähnlich wie bei der selektiven Carbonylblockierung die 1,2-Addition:
Durch die neu entwickelte Methode der Doppelbindungsblockierung ist es möglich, die 1,4-Addition zu verhindern.
Im Vergleich zum unblockierten Chinon (P_1,P_2) ist nun das Zwischenprodukt Q_1 nicht mehr zu einer 1,4-Additon fähig(Schema 3). Die doppelte 1,2-Addition ist dagegen immer noch möglich, ist aber - wie das Experiment beweist - aus sterischen Gründen weniger bevorzugt.

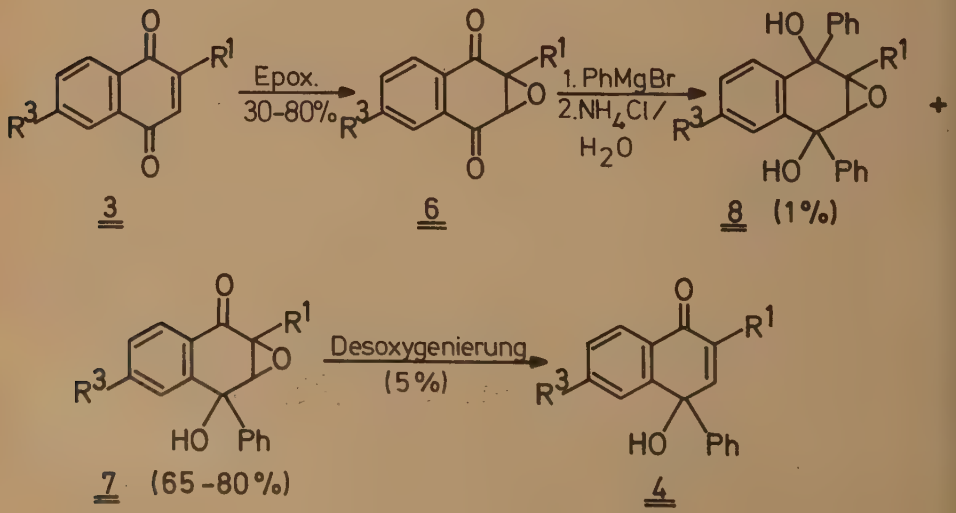
Nach Beendigung der Reaktion kann das entstandene Epoxy-p-chinol zum Chinol desoxygeniert werden[23,24,31,32], was formal eine Abspaltung der Schutzgruppe darstellt.

Schema 3: Zwischenprodukte im Vergleich



Schema 4 zeigt den vollständigen Reaktionsablauf. Die Bildung von 1,2-1,4-Diadditionsprodukten wird tatsächlich vollständig unterdrückt, die 1,2-1,2-Diadditionsprodukte 8 entstehen in minimaler Menge (etwa 1%), so daß die Epoxy-p-Chinole 7 durch einfaches Umkristallisieren in hoher Ausbeute zu isolieren sind. Die Desoxygenierung muß noch - vor allem im Hinblick auf die Ausbeuten-optimiert werden.

Schema 4: Doppelbindungsblockierung



II 4.1 Epoxidierung der Chinone 3

Die Epoxidierung der Naphthochinone 3 zu den Chinonepoxiden 6 ist - außer im Falle des Chinons 3d in der Literatur bereits beschrieben.
Die 2-Alkyl-2,3-epoxy-2,3-dihydro-1,4-naphthochinone 6a-c wurden von Maruyama et al [25] nach der Methode von Fieser [26] dargestellt.Das erstmals synthetisierte Chinonepoxid 6d sowie 6a-c wurden aber nach der leichter handhabbaren Methode von Moore erhalten - mit tert-Butylhydroperoxid und Triton B [27]. Die Ausbeute steigt dabei mit der Größe des Substituenten. (vgl.Tab.3)

Tab.3: Ausbeuten an 6

	R^1	R^3	Ausbeute in %
6a	CH_3	H	28
6b	CH_2CH_3	H	46
6c	tert-Bu	H	52
6d	tert-Bu	tert-Bu	80

II 4.2 Addition von Phenylmagnesiumbromid

Die Darstellung der Epoxychinole 7 verlief glatt und in hohen Ausbeuten, die Strukturen wurden auch durch Vergleichssynthesen (vgl.Kap.BII,Oxygenierung) gesichert. Eine Öffnung des Epoxidringes,wie es Fieser et al [4] bei analogen Verbindungen gefunden hatten, wurde in keinem Fall beobachtet.

Die Diolepoxide 8 entstanden nur in geringen Ausbeuten, zudem sind sie leicht zersetzlich, so daß nur befriedigende Massen- und IR-Spektren erhalten werden konnten.
Einzig im Fall des Diolepoxids 8b war die Ausbeute 5%, so daß es kristallin isoliert wurde. Dabei konnte auch ein befriedigendes ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektrum erhalten werden, eine Röntgenstrukturanalyse ist in Arbeit.

II 4.2.1 Spektroskopische Daten der Diadditionsprodukte 8

In den IR-Spektren findet man erwartungsgemäß kein Carbonylsignal. Dagegen werden die Signale für die Hydroxygruppe, für die Alkylgruppe und für den Epoxidring beobachtet(Tab.4). Nach Avram und Mateescu [28] zeigen trisubstituierte Epoxide Absorptionen in den Bereichen 1235-1279 cm^{-1}, 810-950 cm^{-1} und besonders bei 750-771 cm^{-1} an. In allen diesen Bereichen finden sich Absorptionen, die jedoch schwer zuzuordnen sind.

Tab.4: IR- und MS-Daten von 8

	IR(KBr), in cm^{-1}			MS:			
	OH	Alkyl	Epox.	M^+	Int.(%)	M^+-Alkyl-OH, -C=O	Int.
8a	3390	2900	763	344	0.1	284	100
8b	3360	2920	764	358	2.5	284	100
8d	3460	2960	758	442	0.1	340	100

Einzig im Bereich 750-771 cm^{-1} erlaubt die Ähnlichkeit und Intensität der einzigen Bande die Zuordnung. Massenspektren und Elementaranalyse bestätigen die Struktur eines Diadditionsprodukts.
Vom Diolepoxid 8b konnte ein befriedigendes ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum aufgenommen werden: Das ^{1}H-NMR-Spektrum sichert die Struktur: Das Epoxidproton absorbiert bei 4.57 ppm (das Epoxidproton beim Chinonepoxid 6b dagegen bei 4.02 ppm), einzig das Quartett der Methylenprotonen ist mit 4.81 ppm stark tieffeldverschoben. Diese Verschiebung kann nur mit dem Ringstromeffekt der benachbarten Phenylgruppe erklärt werden. Um aber ganz sicher zu gehen, daß nicht etwa eine Ethylethergruppierung vorliegt, wurde noch ein ^{13}C-NMR-Spektrum aufgenommen.

II 4.2.2 Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 8b

Das entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektrum weist 16 Signale auf, die sich in vier Signalgruppen unterteilen lassen. Zwei Signale der Ethylgruppe, vier Signale im aliphatischen Bereich um 70 ppm (C-1 bis C-4), vier intensitätsschwache Signale zwischen 137

und 148 ppm und sechs intensitätsstarke Signale im Aromatenbereich um 128 ppm.
C-11 und C-12 lassen sich durch ihre relative Verschiebung und unter Zuhilfenahme des gekoppelten Spektrums zuordnen.

Tabelle 5: ^{13}C-NMR-Verschiebungswerte der Verbindung 8b

C-1	C-2	C-3	C-4	C-9^{+}	C-10^{+}	C-11	C-12	C-1'	C-1''
68.9	76.9	73.3	66.7	138.0	137.6	23.8	8.9	147.7	141.9

$^{+}$ miteinander vertauschbar
Die Signale 127.4, 127.8, 128.4, 128.9, 129.2 und 129.5 können vorläufig nicht zugeordnet werden.

Das C-11-Signal spaltet in ein Triplett auf ($^{1}J_{CH}$C-11/H-11=125 Hz) dessen Signal jeweils noch in ein Quartett($^{3}J_{CH}$C-11/H-12= 4 Hz). Umgekehrt beobachtet man für C-12 ein Quartett ($^{1}J_{CH}$C-12/H-12= 125 Hz)und für die vicinale Kopplung mit den Methylenprotonen noch jeweils ein Triplett ($^{3}J_{CH}$C-12/H-11=4Hz).
Unter den vier Signalen für die Kohlenstoffatome C-1 bis C-4 läßt sich das von C-3 als erstes zuordnen. Es ist intensiver (Relaxation möglich) und wird durch Kopplung mit H-3 in ein Duplett aufgespalten($^{1}J_{CH}$C-3/H-3= 147 Hz).
Die anderen drei Signale sind im gekoppelten Spektrum nur verbreitert, so daß die Zuordnung allein aufgrund der Verschiebungswerte erfolgen muß. Da C-1 und C-4 ähnliche Verschiebungswerte haben sollten, kommen nur die Werte 68.79 und 66.69 ppm in Frage. Durch Einfluß der Ethylgruppe sollte aber das Signal von C-1 eine leichte Tieffeldverschiebung erfahren [29], so daß die in Tabelle 5 getroffene Zuordnung berechtigt erscheint.

Die vier intensitätsschwachen Signale sind mit den vier quartären C-Atomen zu Korrellieren:C-9,C-10,C-1' und C-1''. Da die Signale bei der Kopplung jeweils ein Multiplett ergeben, erfolgt die Zuordnung durch Vergleich der Verschiebungswerte mit denen des Epoxy-p-Chinols 7b(vgl. ^{13}C-NMR-Teil,Kap.E).

Die verbleibenden Signale verteilen sich auf die C-Atome C-5 bis C-8, C-2' bis C-6' und C-2'' bis C-6''. Im gekoppelten Spektrum erfolgt jeweils eine Aufspaltung zum Duplett, eine

genaue Zuordnung ist aber durch die geringen Unterschiede in der Verschiebung und durch fehlendes Vergleichsmaterial unmöglich.

II 4.3 Reduktion der Epoxy-p-chinole 7 zu den Chinolen 4

Die Desoxygenierung von Epoxiden zu Olefinen stellt eine wichtige Methode für die organische Synthese und für die Strukturanalyse von Naturprodukten dar. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde über eine Vielzahl von Reagenzien berichtet, die diese Überführung in Olefine bewirken. Zu nennen sind Trialkyl- und Triphenylphosphine [23,30], Thioharnstoff [31] und Diphosphortetraiodid [32] als die bekanntesten Reagenzien.
Durch Substitution am Oxiranring wird die Desoxygenierung infolge der sterischen Abstoßung des angreifenden Nucleophils erschwert. Andererseits läßt sich die Reduktion durch Lewissäuren wie Lithiumiodid oder Aluminiumchlorid [23] beschleunigen. Die sehr niedrige Ausbeute von nur 5% kann im Moment nicht ausreichend erklärt werden. Um die Gesamtreaktion der Doppelbindungsblockierung zu einer gängigen Methode werden zu lassen, muß die Reduktion noch optimiert werden.

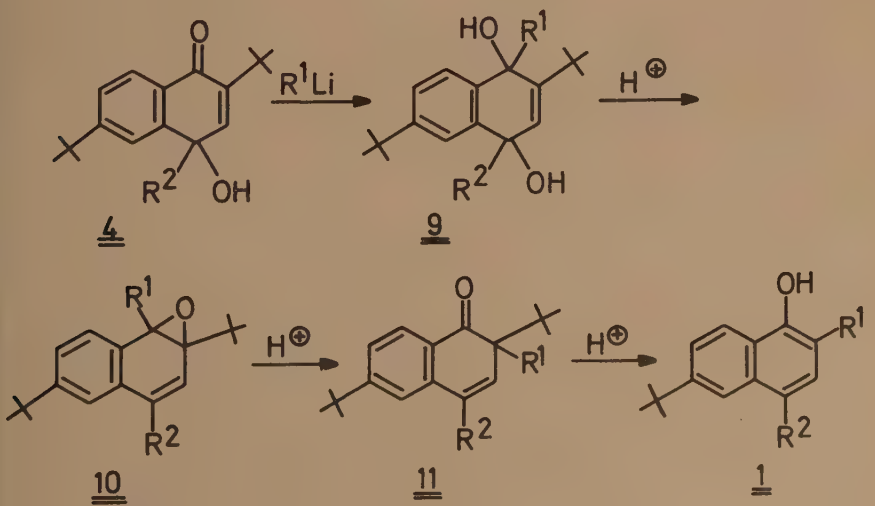
II 5 Reduktion der p-Chinole 4a - e zu den Naphtholen 1a - e

Die Reduktion der Chinole mit Zink/Salzsäure verläuft problemlos und durchweg mit hohen Ausbeuten [33]. Die entstehenden Naphthole 1a - e sind allerdings luft- und wärmeempfindlich, sie müssen deshalb unter Stickstoffatmosphäre dargestellt und sofort umgesetzt werden, dies trifft in besonderem Maße für das Naphthol 1c zu. Offenbar reagieren die α-Naphthole leichter mit Sauerstoff als die Phenole, weil bei einem Angriff am hydroxygruppentragenden Ring immer noch der annellierte Ring aromatisch bleibt. Dies trifft auch für β-Naphthole zu [34].

II 6 Darstellung der Naphthole 1f,g

Die Synthese der 2,4-diaryl-6-tert-butyl-substituierten Naphthole 1f,g erfolgte durch säurekatalysierte Umlagerung der Naphthodiole 9, wie sie analog bereits bei Phenolen vollzogen wurde [3,18,35] (Schema 5).
Die Darstellung der Diole 9 erfolgt direkt aus dem p-Chinon 3d oder aus den Chinolen 4 durch Addition der entsprechenden lithiumorganischen Verbindung. Nach Zugabe von katalytischen Mengen von Säure bilden sich intermediär die 1,2-Epoxide, die bei vorsichtiger Reaktionsführung gefaßt werden können [36].
Durch NIH-Verschiebung und Fragmentierung der tert-Butylgruppe entstehen schließlich die Naphthole 1f,g.
Eine ausführliche Diskussion dieser interessanten Reaktion erfolgt in Kapitel D.

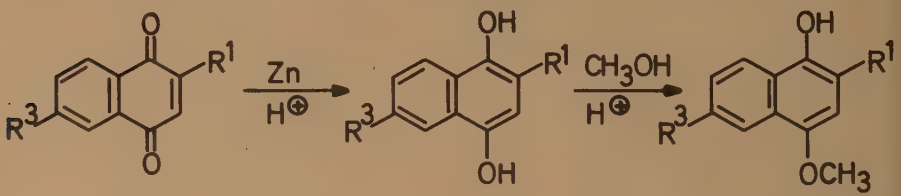
Schema 5: Darstellung der Naphthole 1f,g



II 7 Darstellung der Naphthole 1h,i

Die Darstellung der Naphthohydrochinonmonomethylether erfolgt durch Reduktion der Chinone 2 zu den Hydrochinonen 12, die dann mit H_2SO_4/CH_3OH verethert werden (Schema 6). Auf eine Aufarbeitung der Hydrochinone kann dabei verzichtet werden. Das 4-Methoxy-2-methylnaphthol 1h wurde auf diese Weise von Schurr [38] dargestellt, beschrieben wurde es erstmals von Baker und Charlson [39]. Das Naphthol 1c wurde analog synthetisiert.

Schema 6: Darstellung der Naphthole 1h,i



2 12 1

Der Mechanismus dieser sauren Veretherung wurde von Laatsch ausführlich beschrieben [40]. Aus sterischen Gründen erfolgt der Erstangriff von Methanol an der freien Hydroxygruppe, so daß 1 selektiv entsteht.

II 8 Spektroskopische Daten der Naphthole 1a - i

Die leichte Zersetzlichkeit der Naphthole erschwerte die Aufnahme befriedigender NMR-Spektren (Tab.6).
Im ^{1}H-NMR-Spektrum liegen die Signale der 2-tert-Butylgruppe zwischen 1.5 und 1.6 ppm, die der 6-tert-Butylgruppe bei ungefähr 1.3 ppm.
Die beiden Signale der Ethylgruppe in 1b spalten durch gegenseitige Kopplung auf (J=11Hz).
Das Signal der Hydroxygruppe variiert stark mit der Wahl des Lösungsmittels.

Tabelle 6: Spektroskopische und analytische Daten der Naphthole 1

^{1}H-NMR, in ppm

	6-tert-Bu	2-Alkyl	OH	arom.H.	sonstige	Lsgm.+
a	-	2.47	3.71	7.21-7.76	-	Ac-d_6
b	-	1.09^t,2.47^q	5.60	6.77-8.28	-	$CDCl_3$
c	-	1.51	5.32	7.27-8.05	-	CCl_4
d	1.31	1.55	2.77	7.47-8.30	-	Ac-d_6
e	1.35	1.58	5.54	6.97-8.04	3.95(OCH_3)	$CDCl_3$
f	1.27	-	5.62	7.10-8.30	2.43(CH_3)	CS_2
g	1.30	-	5.64	6.78-8.22	2.40(CH_3),3.78(OCH_3)	CS_2
i	1.38	1.54	2.92	7.00-8.30	3.99(OCH_3)	Ac-d_6

IR(KBr) in cm^{-1}

	OH	Alkyl
a	3300	2900
b	3370	2990
c	3530	2940
d	3550	2960
e	3500	2950
f	3500	2930
g	3490	2950
i	3450	2945

MS,m/e, Int in %

	M^+	Int
a	234	100
b	248	77
c	276	60
d	332	21
e	362	98
f	380	100
g	396	100
i	286	78

+Da die Löslichkeit und Zersetzlichkeit der Naphthole stark vom Lösungsmittel abhängen, mußten verschiedene Lösungsmittel verwendet werden.

II 9 Diskussion der Ergebnisse

Die Darstellung der 2,4-disubstituierten Naphthole 1a-i warf eine Reihe von Problemen auf, die je nach Substituenten unterschiedlich angegangen wurden.
Die 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a-e wurden durch Reduktion der entsprechenden Chinole 4 dargestellt.
Während die tert-Butylchinole 4c-e durch einfache 1,4-Addition metallorganischer Verbindungen an die Chinone 3 erhalten wurden [33], stößt die gleiche Methode bei Chinolen mit kleinen Substituenten in 2-Stellung (wie Methyl,Ethyl) auf Schwierigkeiten, da es hierbei vorwiegend zur Bildung der 1,2-1,4-Diadditionsprodukte 5 kommt.

Deshalb wurde versucht, diese Chinole über den Weg der selektiven Carbonylmaskierung mit Trimethylsilylcyanid [20,21] darzustellen, da dadurch die Diaddition unterdrückt wird. Es kommt jedoch zur Bildung isomerer Chinole, verbunden mit niedrigen Ausbeuten, so daß diese Methode nur begrenzt einsetzbar ist.

Als dritte Methode wurde diejenige der "Doppelbindungsblockierung" kreiert. Dabei wird durch Epoxidierung der Chinone und anschließende Addition der Grignardverbindung die 1,2-Addition unterdrückt - so wie bei der selektiven Carbonylmaskierung die 1,4-Zweitaddition. Die Bildung der Epoxy-p-chinole 7 erfolgt glatt und in hohen Ausbeuten. Nach dem abschließenden Umkristallisieren lassen sich aus der Mutterlauge noch die interessanten Diolepoxide 8 isolieren.
Die Epoxychinole 7 können zu den Chinolen 4 reduziert werden, jedoch muß durch Reaktion noch - vor allem im Hinblick auf höhere Ausbeuten - optimiert werden.

Die Synthese der Diarylnaphthole 1f,g erfolgte über die säurekatalysierte Umlagerung der Diole 9 mit anschließender Isobuten-Abspaltung. Eine ausführliche Beschreibung aller Zwischenprodukte und der Aufklärung des Mechanismus erfolgt in Kapitel D.

Die 4-Methoxynaphthole 1h,i wurden in einer Eintopfreaktion durch Reduktion der Chinone 3 unter gleichzeitiger Veretherung[38] dargestellt.

Die Naphthole 1a-i sind durchgängig luftempfindlich und leicht zersetzlich. Es empfiehlt sich, sie für eine Weiterreaktion jeweils frisch zu synthetisieren.

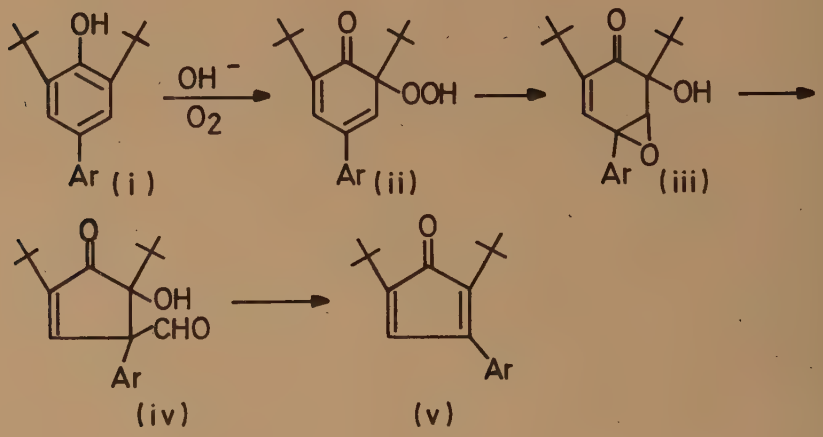
B BASENKATALYSIERTE OXYGENIERUNG

I Einleitung und Problemstellung

I 1 Vergleich der Oxygenierung von Phenolen und Naphtholen

Die basenkatalysierte Oxygenierung von 4-Aryl-2,6-di-tert-butylphenolen 1 verläuft in tert-Butanol als Lösungsmittel nach dem Reaktionsschema 7 [41-44].

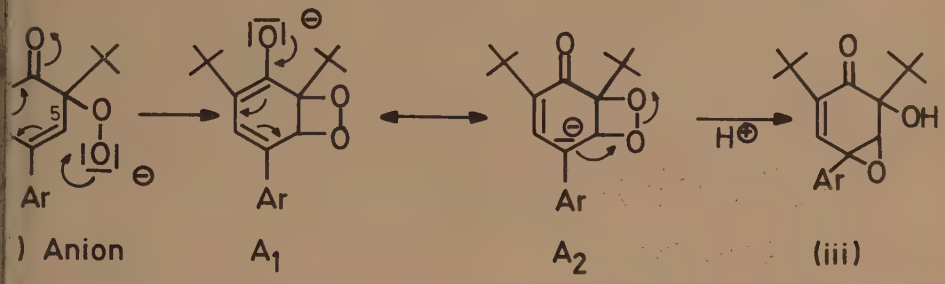
Schema 7: Phenoloxygenierung



Zunächst bildet sich das o-Chinolhydroperoxid(ii), das sich in ein Epoxy-o-chinol(iii) umwandelt. Dieses lagert sich weiter in das Cyclopentadienon(v) um, wobei mit großer Wahrscheinlichkeit(iv) als Zwischenstufe auftritt. Alle Verbindungen (ii) - (v) können unter geeigneten Bedingungen der Temperatur und des Lösungsmittels gefaßt und je für sich wieder in die Reaktion eingesetzt werden. Die Strukturen von (iv) und (v) wurden durch Röntgenstrukturanalyse gesichert [44].

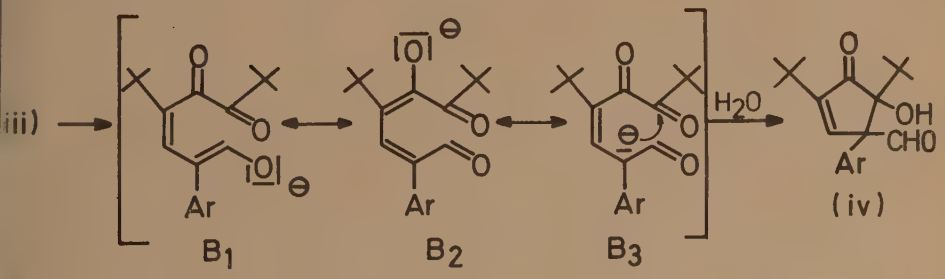
Für den Ablauf der Reaktionsfolge sind besonders die Schritte (ii)→ (iii) und (iii)→ (iv) von Bedeutung. Man kann sie basen-induziert nach Schema 8 und 9 formulieren [41-43].

Schema 8: Umlagerung des Chinolhydroperoxids



Durch intramolekularen Ringschluß über den Sauerstoff in die Position 5 und Umordnung des π-Systems entsteht ein Dioxetan, wobei der Übergang vom Peroxyanion zum Enolatanion A_1 die Triebkraft darstellt. Über die Grenzstruktur A_2 kann es zur Ringöffnung des Dioxetans kommen, wodurch (nach Hydrolyse) (iii) entsteht.

Schema 9 : Umlagerung des Epoxychinols



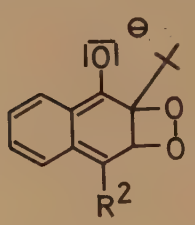
Das Anion des Epoxy-o-chinols (iii) kann eine weitere Umlagerung erleiden, wobei nun der Sechsring geöffnet wird(Schema 9). Triebkraft ist hier wieder der Übergang eines Oxylatanions in ein Enolat-Anion ($B_1 \leftrightarrow B_2 \leftrightarrow B_3$). Im Grundzustand dürfte die Grenzstruktur B_2 erhebliches Gewicht besitzen. Durch intramolekulare Carbonyladdition entsteht schließlich (nach Hydrolyse) (iv). Zur Überprüfung dieses Mechanismus erscheint es notwendig, die basenkatalysierte Oxygenierung von 4-aryl-substituierten 1-Naph-

tholen durchzuführen [33,45].

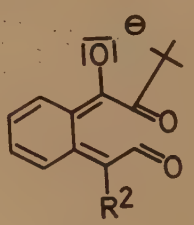
Die Oxygenierung von 2-Naphtholderivaten ist von Carnduff und Mitarbeitern [46,47] untersucht worden. Ein Vergleich mit den Phenolen (i) ist dabei aber nicht ohne weiteres möglich, da die para-Stellung zur Hydroxygruppe bei 2-Naphtholen zum Annelierungsbereich gehört.

Beim Niederschreiben dieser Arbeit berichtete Dr. Carnduff in einem Vortrag [47] über die Oxygenierung von 4-Phenyl-1-naphtho die mit den von mir erzielten Ergebnissen bei den 2-Alkyl-4-arylnaphtholen 1 in Einklang steht.

Bei 1-Naphtholen sind die den Strukturen A_1 und B_1 entsprechenden Grenzstrukturen C_1 und D_2 erheblich ungünstiger, da der aromatische Charakter des zweiten Ringes aufgehoben ist.



C_1



D_2

Daher sollte die Bildung von zu (iii),(iv) und (v) analogen Verbindungen erschwert sein. Andererseits reagieren Naphthole leichter mit Sauerstoff als Phenole [34,46,47]; offenbar, weil bei einem Angriff am Hydroxygruppentragenden Ring immer noch ein Ring aromatisch bleibt. Man erwartet daher insbesondere di Bildung von Chinolhydroperoxiden in guten Ausbeuten.

Zur Klärung der angeschnittenen Problematik wurden die Naphtho 1c-g oxygeniert, die wie die Phenole (i) Arylreste in 4-Stellu zur Hydroxygruppe tragen.

I 2 Die Frage der Regioselektivität

Der anfängliche Angriff des Disauerstoffs führt bei den Phenolen (i) zu Chinolhydroperoxiden. Während früher die Ansicht bestand, der Angriff erfolge je nach Substitution, Base und Lösungsmittel in ortho- oder para-Stellung, wird von Nishinaga

und Mitarbeitern neuerdings [48,49] eine para-Regioselektivität des Angriffs festgestellt.
Auch diese Frage sollte durch Variation der Substituenten, des Lösungsmittels und kinetische Experimente geklärt werden.

I 3 Der Einfluß der Substituenten

Eine systematische Variation der Substituenten wurde bisher weder bei Phenolen noch bei α-Naphtholen durchgeführt, obwohl Einzelergebnisse durchaus Anstöße in diese Richtung hätten geben müssen.
So isoliert man bei 2,6-Di-tert-butyl-4-arylnaphtholen bei der Oxygenierung die ortho-Chinolhydroperoxide [44], während bei 2,4,6-Tri-tert-butylphenolen der Angriff in para-Position erfolgt [49]. Eine Variation der zur Hydroxygruppe ortho-ständigen Substituenten fand nicht statt. Bei β-Naphtholen erfolgte umgekehrt nur eine Variation des Substituenten in 1-Stellung, auch hier mit teilweise überraschenden Ergebnissen: So hängt die Geschwindigkeit der Oxygenierung von der Größe des Substituenten ab [34], ein Methylsubstituent verhindert die Oxygenierung, während bei einer tert-Butylgruppe die Reaktion schon in 10 min abläuft.
Phenylsubstituenten in α-Position verhindern bei β-Naphtholen die Oxygenierung - vermutet wird ein Einfluß von Wasserstoffbrückenbindungen [47].
Um den Einfluß der Substituenten bei Naphtholen ausreichend klären zu können, wurde der ortho-ständige Substituent in der Größe variiert(Methyl bis tert-Butyl) und Alkyl- mit Aryl-substituenten verglichen(Naphthole 1a-g).
Ebenfalls wurden Naphthole mit den verschiedensten para-Substituenten verglichen, auch die 4-Methoxy-naphthole 1h,i gehörten dazu.

II Die Oxygenierungsreaktion: Durchführung und Isolierung der Reaktionsprodukte

Bei der basenkatalysierten Oxygenierung handelt es sich um eine einfache, bequem durchführbare Reaktion, die nur einen geringen apparativen Aufwand erfordert [41].
In einem Reagenzglas löst man zuerst die Base in tert-Butanol, erwärmt die Lösung unter gleichzeitigem Einleiten von trockenem Sauerstoff auf die gewünschte Temperatur und gibt anschließend das Naphthol 1 in fester Form zu.
Während der ganzen Reaktionszeit leitet man Sauerstoff durch die Lösung. Nach Beendigung der Reaktion hydrolysiert man mit Ammoniumchlorid-Lösung und arbeitet auf.
Mit den Naphtholen 1a-i wurden hauptsächlich zwei Versuchsreihen durchgeführt:
Bei 75°C und zwei Stunden Reaktionszeit(in tert-Butanol)
Bei -20°C und vier Stunden Reaktionszeit(in tert-Butanol/PE)

Im Falle des Naphthols 1d wurden die Versuche parallel mit "natürlicher" Luft(statt reinem Sauerstoff) durchgeführt. Es ergab sich die gleiche Produktzusammensetzung mit leicht veränderten Ausbeuten, bedingt durch die längere Reaktionsdauer. Führt man die Reaktion mit "natürlicher Luft", aber ohne Base durch, also unter Bedingungen, die am ehesten noch natürlichen Umweltbedingungen entsprechen, so bilden sich hauptsächlich die p-Chinolhydroperoxide 16 , sowie eine ganze Palette weiterer Reaktionsprodukte in jeweils kleinen Ausbeuten, so daß eine Identifizierung nicht sinnvoll erschien.

II 1 Die Oxygenierung der 4-arylsubstituierten Naphthole 1a-g

II 1.1 Oxygenierung bei 75°C

Werden die Naphthole 1a-g bei 75°C in tert-Butanol in Gegenwart von Kalium-tert-butylat als Base mit Sauerstoff begast, dann ist im Falle der Naphthole 1c-e nach wenigen Minuten,

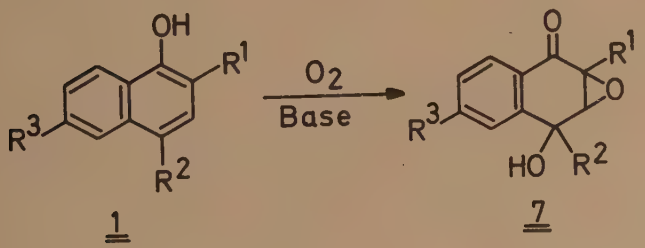
bei den anderen Naphtholen erst nach ungefähr zwei Stunden keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen. Nach der Hydrolyse mit NH_4Cl-Lösung isoliert man die Epoxychinole 7 als alleinige Reaktionsprodukte (Tab.7,Schema 10).

Tabelle 7: Ausbeuten an Epoxychinol 7 und ortho-Chinolhydroperoxid 15 bei der Oxygenierung

	7 (in %) bei 75°C	7 (in %) und 15 (in %) bei -20°C	
a	74.0	-	-
c	81.0	46.5	18.0
d	80.0	58.5	21.5
e	89.0	43.0	28.0
f	83.0	-	-
g	84.0	-	-

Struktur 15: siehe Faltblatt oder S. 37

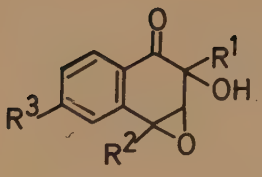
Schema 10: Naphtholoxygenierung bei +75°C



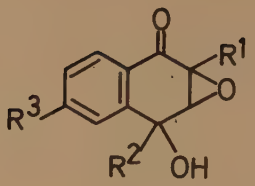
1 7

II 1.1.1 Struktur des Epoxychinols 7

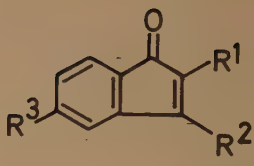
A priori gibt es die Strukturmöglichkeit eines Epoxy-o-chinols 13 oder eines Epoxy-p-chinols 7 für das entstandene Epoxychinol.



13



7



14

Bei einem Verlauf der Reaktion analog zu den 4-aryl-substituierten monocyclischen Phenolen sollte das Epoxy-o-chinol 13 entstehen. Da sich aber auch bei längerem Erhitzen mit Kalium-tert-butylat in tert-Butanol keine Spur an Indenon 14 bildet, würde man die Struktur 7 für wahrscheinlicher halten. Nach dem in der Einleitung Gesagten erwartet man jedoch auch für 7 einen erschwerten Übergang in das Indenon.

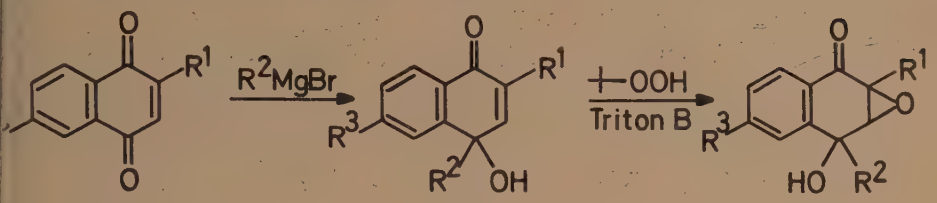
Ein eindeutiger Strukturbeweis mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie ist im Gegensatz zu den monocyclischen Epoxychinolen nicht möglich, da nur ein Ringproton im Epoxychinolring vorhanden ist. Somit entfallen die für Epoxy-o-chinole und Epoxy-p-chinole unterschiedlichen, charakteristischen Kopplungen der Ringprotonen H-3/H-5.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum (ausführliche Diskussion im ^{13}C-NMR-Teil) ließ zwar die para-Struktur favorisieren, eine endgültige Zuordnung war aber auch damit nicht möglich. Letzte Sicherheit brachten erst die folgenden Vergleichssynthesen und eine Röntgenstrukturanalyse [45], die auch noch die genaue Stereochemie zeigte

II 1.1.2 Vergleichssynthesen der Epoxychinole 7

Die para-Struktur der Epoxychinole 7 konnte durch zwei Vergleichssynthesen bestätigt werden(Schema 11 und 4).

Schema 11: Epoxidierung der p-Chinole 4



Die Epoxidierung des Chinols 4d mit meta-Chlorperbenzoesäure führte nicht zum Erfolg, auch nicht bei erhöhten Temperaturen. Als geeignetes Epoxidierungsmittel erwies sich vielmehr das System tert-Butylhydroperoxid/Triton B/Dioxan [27], mit dem die Epoxychinole in hohen Ausbeuten (85-94%) dargestellt werden konnten.

Die zweite Möglichkeit, die Epoxy-p-chinole 7 zu synthetisieren, besteht in der bereits beschriebenen Methode (Kap.A), erst das Chinon zu epoxidieren und danach das metallorganische Reagenz zu addieren. Dies ist zweifelsohne der eleganteste Weg. Interessanterweise führten alle drei Methoden, also Doppelbindungsblockierung(Schema 4), Chinolepoxidierung(Schema 11) und Naphtholoxygenierung(Schema 10) zu ein und demselben stereoisomeren Epoxychinol 7d .

II 1.1.3 Röntgenstrukturanalyse von 7d+

Ein durch Umkristallisierung aus Ethanol erhaltener Einkristall der ungefähren Dimensionen 0.6 x 0.5 x 0.15 mm^3 wurde für sämtliche Untersuchungen verwendet.

+Herrn Doz.Dr. Werner Winter, Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen, danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

Es wurden folgende Kristallparameter ermittelt:

a	= 919.5 (1)	pm	V	=	1039.0 x 10^6 pm
b	= 1134.7 (10)	pm	$\varrho_{röntg}$	=	1.24 g/cm^3
c	= 1154.6 (3)	pm	ϱ_{exp}	=	1.22 g/cm^3
α	= 68.89 (3)	°	Z	=	2
β	= 98.79 (2)	°	μ	=	0.44 cm^{-1} (MoKα)
γ	= 112.38 (4)	°	Raumgruppe P $\bar{1}$		

Die Struktur eines Einzelmoleküls ist in Abb.2 dargestellt. Die wichtigsten Bindungs-Abstände bzw. -Winkel sind der Tab.8 zu entnehmen. Sie zeigen, daß sich sämtliche Abstände und Winkel im Rahmen der bisher bekannten Cyclohexanon - bzw. Cyclohexenon - 2,3-epoxy-Strukturen [50-57] bewegen.

Abb.2 : ORTEP-Zeichnung des Moleküls 7d . Die thermischen Ellipsoide entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Der Übersichtlichkeit halber wurden die Wasserstoffatome nicht gezeichnet, mit Ausnahme von H4, das eine dreidimensionale Vernetzung der Moleküle über H-Brücken zum Epoxy-O2-Atom bewerkstelligt.

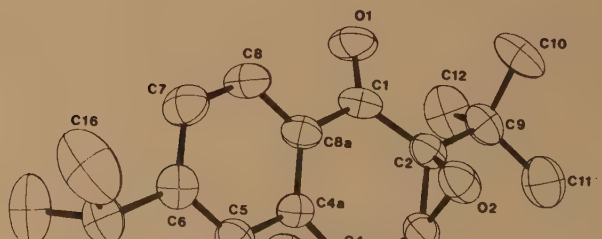


Tabelle 8: Ausgewählte Bindungsabstände bzw. -winkel. Zur Atombezifferung siehe Abb.2: die Standardabweichungen in Klammern beziehen sich auf die letzte Ziffer

Atome	Abstand(pm)	Atome	Winkel (°)
O1 - C1	121.7 (5)	O1 - C1 - C2	121.6 (4)
C1 - C2	151.9 (7)	O1 - C1 - C8a	120.9 (5)
C1 - C8a	148.3 (6)	C2 - C1 - C8a	117.5 (3)
C2 - O2	145.6 (5)	C1 - C2 - O2	109.4 (4)
C2 - C3	146.9 (6)	C1 - C2 - C3	115.3 (4)
C2 - C9	153.2 (7)	C1 - C2 - C9	119.3 (3)
C3 - O2	143.9 (5)	C9 - C2 - O2	115.2 (4)
C3 - C4	150.1 (6)	C9 - C2 - C3	122.2 (5)
C4 - O4	143.7 (4)	C3 - C2 - O2	58.9 (3)
C4 - C17	151.6 (7)	C2 - C3 - O2	50.1 (3)
C4 - C4a	151.8 (7)	C2 - C3 - C4	123.8 (4)
C4a- C8a	139.0 (6)	C4 - C3 - O2	116.2 (5)
C4a- C5	139.4 (6)	C3 - C4 - O4	107.3 (3)
C5 - C6	139.8 (8)	C3 - C4 - C4a	112.5 (4)
C6 - C13	153.3 (6)	C3 - C4 - C17	107.9 (4)
C6 - C7	140.6 (6)	O4 - C4 - C17	107.9 (4)
C7 - C8	137.2 (7)	O4 - C4 - C4a	110.0 (4)
C8 - C8a	139.4 (8)	C4a- C4 - C17	111.1 (3)
O4 - H4	95.7 (7)	C4 - C4a- C8a	120.7 (4)
H-Brückenbindung:		C4 - C4a- C5	119.4 (4)
H4 -O2'	192.0 (7)	C5 - C4a- C8a	119.9 (5)
Symmetrie: 1-x, 1-y, -z		C4a- C8a- C1	122.3 (5)
		C4a- C8a- C8	118.7 (4)
		C8 - C8a- C1	119.0 (4)

Dies gilt insbesondere für die unsymmetrische Bindungslängenver
teilung im Epoxidring - C2-O2-C3 - mit 146 pm (C2-O2) und 144 p
(C3-O2), die bei allen angeführten Vergleichsstrukturen im glei
Maße beobachtet wurde. Vermutlich ist die leichte Verlängerung
C2-O2-Bindung auf einen elektronischen Einfluß der benachbarten
Carbonylgruppe C1-O1 zurückzuführen.
Die Geometrie der zentralen Tetrahydronaphthalin-Einheit wird i
wesentlichen durch den Epoxid-Ring in 2,3-Stellung bestimmt, de
den Cyclohexenon-Ring C1 bis C8a in eine Wannenkonformation zwi
Bezüglich des innerhalb der Fehlergrenze völlig ebenen "Wannen-
bodens" C2,C3,C4a und C8a sind die "Wannenflächen" C2-C1-C8a un
C3-C4-C4a um 16.5 bzw. 21° nach unten geklappt. Der Phenylsubst
tuent C17 - C22 an C4 nimmt dadurch die axiale Position ein und
die O4-H4-Gruppe entsprechend die äquatoriale Position. Die Ver
drillung des Phenylsubstituenten C17-C22 (Torsionswinkel O4 -C4
C17 - C18 = 175°) wird aus Abb.2 deutlich: seine Ebene liegt na
zu parallel zur Wannen-Mittellinie C1 - C4.
Der ebenfalls streng planare, annellierte Benzolring C4a bis C8
ist hinsichtlich des "Wannenbodens" C2,C3,C4a und C8a um 10.2°
nach oben gekippt (Drehachse C4a - C8a).
Die Einzelmoleküle sind im Kristall über Wasserstoffbrückenbin-
dungen dreidimensional untereinander verknüpft und zwar durch d
OH-Gruppierung O4-H4 mit einem Epoxy-Sauerstoffatom O2 eines Na
barmoleküls, gemäß der Symmetriebeziehung 1-x,1-y,-z.

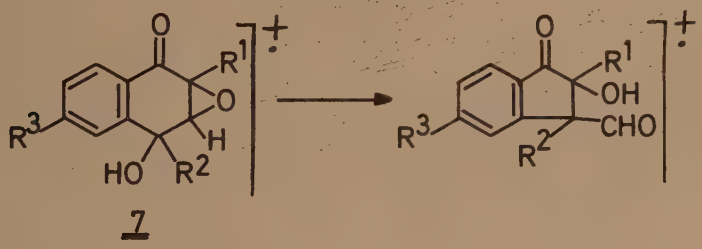
In der Kristallstruktur des mit 7d strukturell eng verwandten
5,6-Epoxy-4-hydroxy-2-methoxy-4,6-di-tert-butylcyclohex-2-enons
tritt übrigens eine analoge Verknüpfung der Einzelmoleküle auf
Auch Carnduff [47] berichtet von analogen Ergebnissen. Bei der
Epoxidierung von 1-Oxo-4-hydroxy-4-phenyl-1,4-di-hydronaphthali
und 1-Oxo-4-hydroxy-4-methyl-1,4-dihydronaphthalin mit H_2O_2/OH^-
wird streng stereospezifisch das cis-Isomere gebildet.
Da aber sowohl das sterisch geschützte Phenylchinol wie auch da
frei angreifbare Methylchinol gleich angegriffen werden, schli
Carnduff einen sterischen Effekt aus!

II 1.1.4 Spektroskopische Daten der Epoxychinole 7

Im IR-Spektrum findet man die C=O-Schwingung im Bereich 1675-16
cm^{-1}, vergleichbar der von monocyclischen Epoxy-Chinolen [44].

Für das Proton am Oxiranring beobachtet man im ^{1}H-NMR-Spektrum Werte zwischen 3.65 und 3.82 ppm. Vergleichbare Werte für monocyclische Epoxychinole liegen zwischen 3.60 und 3.63 ppm [44]. Im Massenspektrum findet man die relative Masse (M^+-29). Möglicherweise kommt dies durch Abspaltung einer CHO-Gruppe zustande, nachdem eine Umlagerung in einen Aldehyd stattgefunden hat (Schema 12).

Schema 12: Mögliche Reaktion im Massenspektrometer



7

Dies ist insofern von Interesse, als sich diese Umlagerung auf chemischem Weg nicht durchführen ließ.

Tabelle 9: Spektroskopische und analytische Daten der Epoxychinole 7

^{1}H-NMR, in ppm

	6-tert-Bu	2-Alkyl	OH	H-3	arom.H	sonstige	Lsgm
a	-	1.64	3.02	3.73	7.23-8.21	-	$CDCl_3$
b	-	0.95[1)],1.81[2)],2.13[2)]	3.38	3.70	6.84-7.99	-	$CDCl_3$
c	-	1.11	3.17	3.70	7.15-8.00	-	CCl_4
d	1.26	1.14	2.61	3.84	7.26-7.90	-	$CDCl_3$
e	1.27	1.10	2.82	3.65	6.70-7.90	3.74(OCH_3)	CCl_4
f	1.28	-	2.92	3.77	7.10-7.94	2.26;2.32(CH_3)	Ac-d_6
g	1.28	-	3.07	3.82	6.79-7.99	2.34(CH_3);3.77(OCH_3)	$CDCl_3$

MS, m/e, Int in %

	M^+	Int	M^+-29	Int	M^+-Alkyl	Int
a	266	21.0	237	100	251	2
b	280	11.0	251	100	251	100
c	308	7.5	279	35	251	100
d	364	7.5	335	36	307	100
e	394	14.0	365	35.5	337	100
f	412	3.5	383	39	-	-
g	428	22.0	399	76	-	-

IR(KBr), in cm^{-1}

	OH	Alkyl	C=O
a	3500	2950	1684
b	3620	2990	1690[+]
c	3460	2950	1687
d	3460	2960	1685
e	3450	2945	1674
f	3470	2930	1685
g	3440	2950	1689

[+] in CCl_4

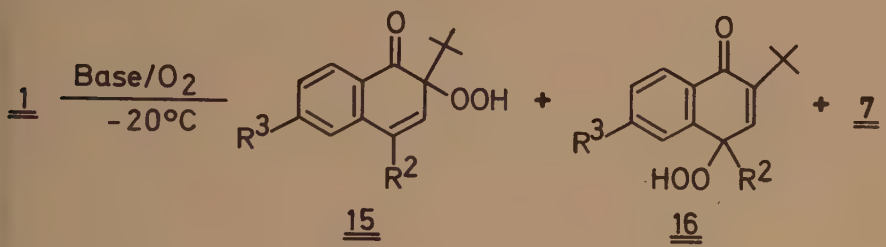
1) 7b liegt als 1:1-Isomerengemisch vor, bei 0.95 ppm findet man ein Triplett (J=

2) bei 1.81 und 2.13 ppm jeweils ein Quartett (J=7Hz)

II 1.2 Oxygenierung bei -20°C

Führt man die Oxygenierung der Naphthole 1 bei einer Temperatur von -20°C durch, so können im Falle 1c-e zusätzlich zu den Epoxychinolen 7 die Chinolhydroperoxide 15,16 isoliert werden(vgl.Tab.7, Schema 13).
Die Naphthole 1a,b und 1f,g reagieren nicht bei tiefen Temperaturen.

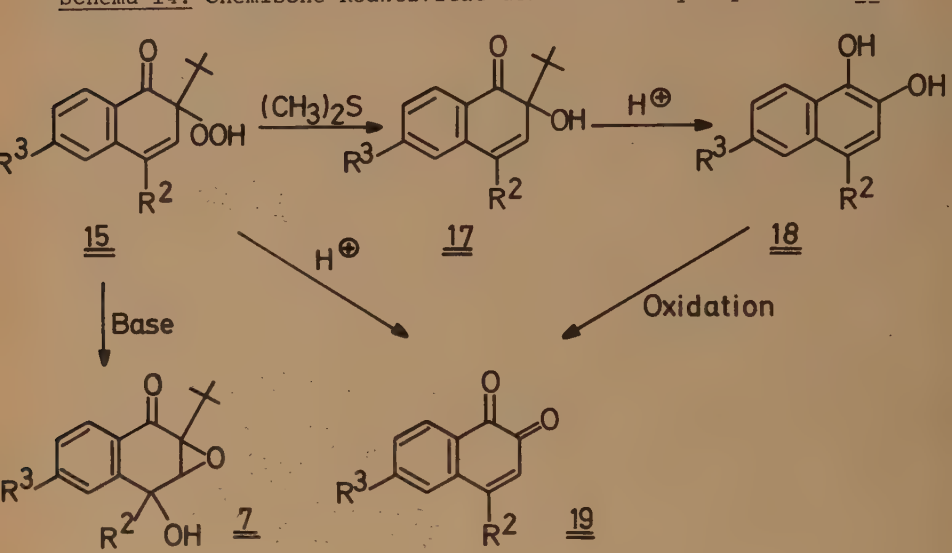
Schema 13: Oxygenierung bei -20°C



15 16

Da für das entstehende Chinolhydroperoxid prinzipiell die Strukturen eines ortho- oder para-Chinolhydroperoxids 15/16 möglich sind, wurden Vergleichssynthesen durchgeführt und die Chinolhydroperoxide H auf ihre chemische Reaktivität geprüft (Schema 14 und Kap.C).
Mit Dimethylsulfid entsteht das Chinol 17, das mit 4 nicht identisch ist, und aufgrund der spektroskopischen Eigenschaften die ortho-Struktur besitzen muß (vgl.Tab.2). Mit Säuren(z.B.Trifluoressigsäure) wird aus dem o-chinol rasch Isobuten eliminiert [58], und man erhält das entsprechende Brenzkatechin 18, das sofort zum o-Chinon 19 oxidiert wird. Dieses Chinon entsteht auch direkt aus 15 mit Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute [59].

Schema 14: Chemische Reaktivität der o-Chinolhydroperoxide 15

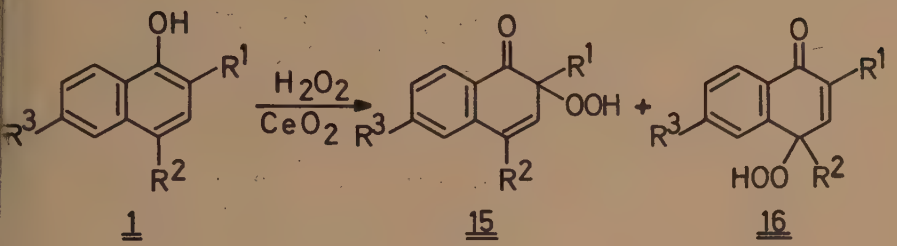


Damit kommt für das Chinolhydroperoxid H nur die ortho-Struktur 15 in Frage. Dies wird auch durch die spektroskopischen Eigenschaften (Tab.10) bestätigt.

II 1.2.1 Darstellung der para-Chinolhydroperoxide 16

Die Umwandlung des ortho-Chinolhydroperoxids 15 in das Epoxy-*para*-chinol 7 ist aus den angeführten Gründen(siehe Seite 30) unerwarte
Um das Verhalten des entsprechenden p-Chinolhydroperoxids 16 studieren zu können, wurde 16 aus dem Chinol 4 durch nucleophilen Austausch der Hydroxygruppe mit Wasserstoffperoxid dargestellt.
Da selbst nach einwöchiger Reaktionszeit die Ausbeute unbefriedigend blieb (10 Proz.), wurde versucht, auf anderem Wege zum Ziel zu kommen.
Die Umsetzung von 1 mit aktiviertem Cerdioxid und Wasserstoffperoxid [60] erbrachte in guter Ausbeute das gesuchte p-Chinolhydroperoxid 16 mit dem ortho-Chinolhydroperoxid 15 als Nebenprodukt(vg Schema 15), womit nun auch von den Naphtholen 1a und 1g die Chinolhydroperoxide erhältlich waren.

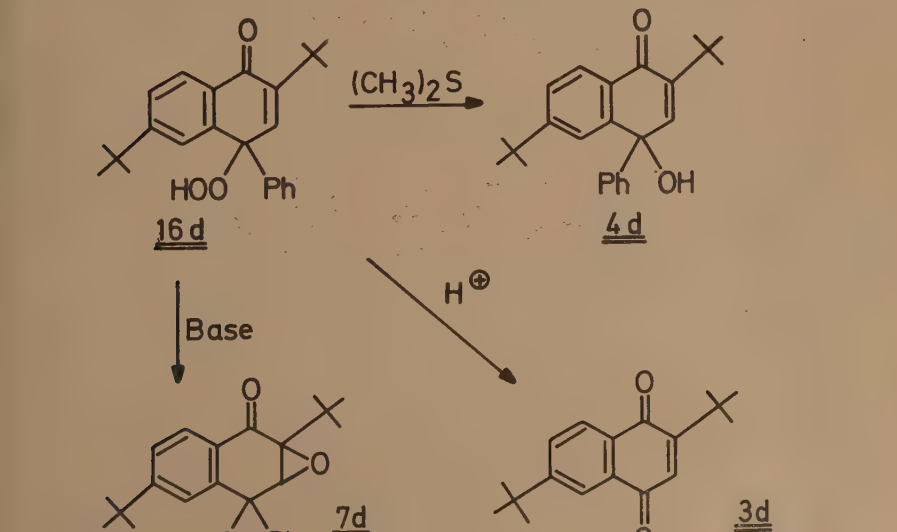
Schema 15: Darstellung der p-Chinolhydroperoxide 16



1 15 16

Die spektroskopischen Daten von 16 (vgl.Tab.16) und die chemische Reaktivität - mit Dimethylsulfid entsteht das p-Chinol 4 , mit Trifluoressigsäure das p-Chinon 3 - sicherten die postulierte p-chinolide Struktur (vgl.Schema 16). Behandelt man nun die p-Chinolhydroperoxide 16 mit Base, so entstehen in quantitativer Ausbeute die Epoxy-p-chinole 7, die auch aus den ortho-Chinolhydroperoxiden 15 entstehen.
Die p-Chinolhydroperoxide 16a,g und die Chinolhydroperoxide 15a,g sind dabei ungleich reaktiver als die 4-aryl-2-tert-butyl-substituierten Vertreter.

Schema 16: Chemische Reaktivität des p-Chinolhydroperoxids 16d



16d 4d 7d 3d

II 1.2.2 Spektroskopische Daten der Chinolhydroperoxide 15 und 16

Im ^{1}H-NMR-Spektrum ist das Signal des olefinischen Protons beim p-Isomeren gegenüber demjenigen des o-Isomeren um etwa 0.5 ppm tieffeldverschoben. Gerade umgekehrt ist es bei der Hydroperoxygruppe. Ihr Signal ist bei den p-Isomeren im Vergleich zu den o-Chinolhydroperoxiden hochfeldverschoben. Bei den Chinolhydroperoxiden, die in 2- und 6-Stellung je eine tert-Butylgruppe tragen, ist noch eine weitere Unterscheidung möglich: Bei den p-Chinolhydroperoxiden fallen die Signale der tert-Butylgruppen zusammen, während bei den ortho-Chinolhydroperoxiden durch Hochfeldverschiebung der Signale der 2-tert-Butylgruppe eine Aufspaltung in zwei Signale erfolgt.

Im IR-Spektrum unterscheiden sich o- und p-Isomere durch die Lage der Carbonylabsorption. Die o-Chinolhydroperoxide fallen in den Bereich 1670-1690 cm^{-1}, die p-Chinolhydroperoxide in den Bereich 1640-1665 cm^{-1}.

II 1.3 Gleichgewicht der o- und p-Isomeren

Da die bisherigen Versuche zeigten, daß sowohl o- wie auch p-Chinolhydroperoxide mit Base zum Epoxy-p-Chinol reagieren und in keinem Fall ein Epoxy-o-Chinol beobachtet wird, lag die Vermutung nahe, daß ein o⇌p-Gleichgewicht besteht und daß die ortho-Chinolhydroperoxide über die p-Chinolhydroperoxide zu den Epoxy-p-chinole abreagieren.
Genährt wurde diese Vermutung durch die Beobachtung, daß das p-Chinolhydroperoxid auch bei der Oxygenierung unter veränderten Bedingungen auftreten kann - wenngleich in geringen Mengen: bei -50°C in tert-Butanol/Petrolether mit katalytischer Menge an Base oder bei Raumtemperatur in tert-Butanol/Ether.
Tatsächlich besteht zwischen den Isomeren ein Gleichgewicht, das sich mit oder ohne Base einstellt:
Läßt man das o-Chinolhydroperoxid 15d einige Tage ohne Base in CCl_4 stehen, so erfolgt Isomerisierung zu 16d, aber in einer Konkurrenzreaktion auch Zersetzung zu 19d .

Tabelle 10: Spektroskopische und analytische Daten der o-Chinolhydroperoxide 15 und der p-Chinolhydroperoxide 1

NMR, in ppm

6-tert-Bu	2-Alkyl	olef.H	arom.H	OOH	sonst.	Lsgm.
-	0.97	6.35	7.00-8.05	9.52	-	CCl_4
1.23	1.00	6.30	7.06-7.93	8.52	-	CCl_4
1.23	1.00	6.32	6.95-8.02	8.78	3.87(OCH_3)	$CDCl_3$
1.20	-	6.30	6.70-7.77	9.40	2.32(CH_3);3.81(OCH_3)	CS_2
-	2.0[d]	7.0[q]	7.30-8.20	-	-	Ac-d_6
1.25	1.25	6.84	7.18-8.08	8.28	-	CCl_4
1.25	-	6.55 - 8.05		8.35	2.30(CH_3);3.65(OCH_3)	CS_2

d = Duplett
q = Quartett

IR(KBr) in cm^{-1}

	OH	Alkyl	C=O
15c	3330	2950	1675
15d	3340	2950	1678
15e	3300	2950	1670
15g	3400	2960	1690[+]
16a	3340	2900	1667[++]
16d	3340	2950	1638
16g	3510	2950	1665[+]

[+] in CCl_4
[++] in $CHCl_3$

MS, m/e, Int in %

	M^+	Int	M^+-16	Int	M^+-32	Int
15c	308	0	292	4	276	19
15d	364	0	348	2.5	332	11.5
15e	394	7.5	378	11	362	40
15g	1)					
16a	266	7	250	12	234	1
16d	364	1	348	10	332	24
16g	2)					

1) M^+ nicht beobachtbar - es wird sofort Sauerstoff und $C_6H_5CH_3$ abgespalten

2) zerfällt im Massenspektrometer in die Bruchstücke 6-tert-Butyl-2-(-4-methylphenyl)-1,4-naphthochinon (m/e = 324, 0.7%) und in 4-Methoxyphenol (m/e=124, 100%)

Setzt man analog das p-Chinolhydroperoxid ein, so stellt sich ebenfalls ein Gleichgewicht ein(p:o=80:20).
Schließlich gelang es, das Gleichgewicht auch unter Oxygenierungsbedingungen nachzuweisen: Setzt man bei -50°C das p-Chinolhydroperoxid 16d dem System tert-Butanol-Petrolether/Kalium-tert-butylat Sauerstoff aus, so isomerisiert 16d zum o-Isomeren 15d .
Nach etwa zwei Stunden hat sich das Gleichgewicht eingestellt(p:o= 30:70). Bei längerer Reaktionszeit oder bei Erhöhung der Reaktionstemperatur reagiert das Gemisch zum Epoxy-p-chinol 7d ab, wobei die Konzentration des p-Hydroperoxids schneller abnimmt als die von 15d .
Denkbar wäre auch die Rückreaktion des Chinolhydroperoxids in das Naphthol 1 und O_2 und erneute Reaktion zum isomeren Chinolhydroperoxid. Es wurde jedoch unter den gegebenen Bedingungen niemals das Auftreten des Naphthols beobachtet, so daß diesem Weg nur eine geringe Wahrscheinlichkeit einzuräumen ist.

II 1.4 Isolierung von Indenonen 14

Wie bereits im Kapitel 1.1.1 berichtet, konnte im Falle der 2-tert-Butyl-4-aryl-naphthole 1c-e auch bei sehr hohen Temperaturen ein Indenon nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise wird unter diesen Bedingungen vorrangig die tert-Butylgruppe abgespalten. Dies sollte bei den Di-aryl-naphtholen nicht möglich sein, da diese ja in 2-Stellung eine Arylgruppe tragen, die nicht so leicht abzuspalten ist wie eine Alkylgruppe.
Tatsächlich lassen sich nach stundenlangem Kochen bei 150°C in DMF/Base aus den Epoxy-p-Chinolen 7f,g die Indenone 14f,g - wenngleich in niedrigen Ausbeuten - isolieren!

7g,f 14 f,g

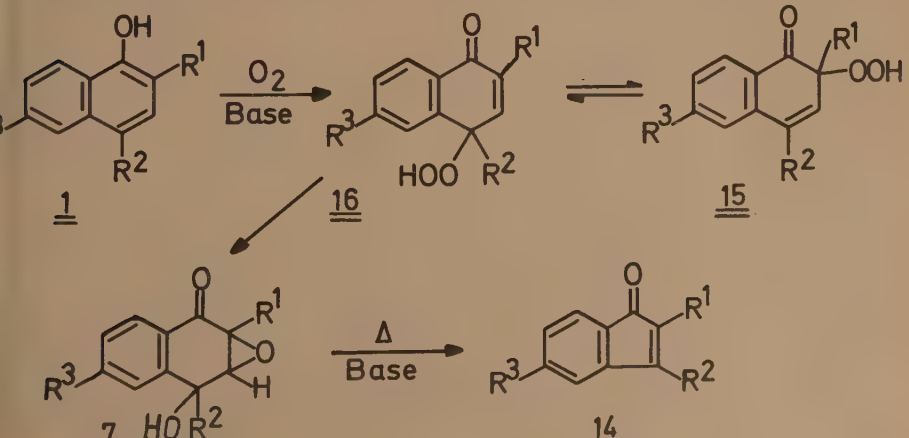
II 1.4.1 Zuordnung der Indenon-Struktur 14

Die Indenone 14f,g sind rot und recht stabil. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist relativ wenig aussagekräftig, da keine aliphatischen Protonen vorliegen. Massenspektrum und Elementaranalyse bestätigen die Zusammensetzung. Die IR-Daten zeigen eine gute Übereinstimmung mit denen der monocyclischen Cyclopentadienone von Koch [44], dessen Werte für die Carbonylschwingung zwischen 1705 und 1714 cm^{-1} liegen, und eine identische Lage mit der CO-Bande des von Bergmann et al beschriebenen 2,3-Diphenylindenons [61], nämlich 1700 cm^{-1}. Auch Mills [62] fand bei Indenonen Werte zwischen 1700- und 1710 cm^{-1}.

II 1.5 Mechanismus der Naphtholoxygenierung

II 1.5.1 Reihenfolge der Reaktionsprodukte

Zur Aufstellung eines Reaktionsmechanismus wurde nach der Methode der Zwischenprodukte vorgegangen. Erleichtert wurde dies dadurch, daß die Naphtholoxygenierung offensichtlich ähnlich, wenn nicht sogar analog wie die Phenoloxygenierung verläuft [41-44]. Bei der Oxygenierung entstehen zuerst die Chinolhydroperoxide 15/16, die miteinander im Gleichgewicht vorliegen. Bei höheren Temperaturen wandeln sie sich in die Epoxy-p-chinole 7 um, diese wiederum unter extremen Bedingungen in die Indenone 14, vergleiche Schema 17:

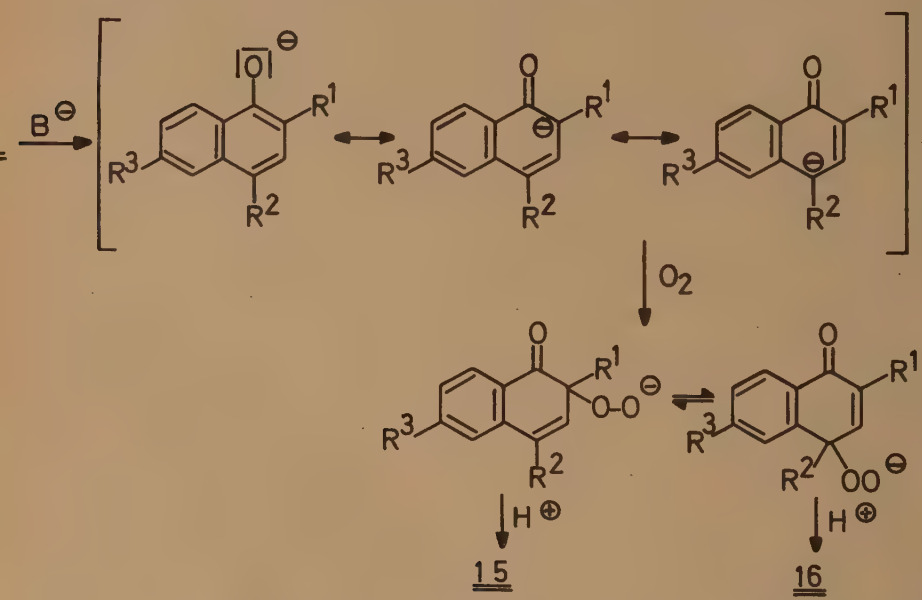


Je nach Substitution, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur verlaufen die einzelnen Schritte teilweise etwas anders oder werden völlig verhindert.

II 1.5.2 Bildung der Chinol-Hydroperoxide

Analog zu Gersmann und Bickel [63] läßt sich die Bildung der Chinolhydroperoxide als eine bimolekulare Reaktion zwischen Naphtholatanio und molekularem Sauerstoff (Schema 18) vorstellen.

Schema 18: Bildung der Chinolhydroperoxide



Diese Reaktion erfordert Spinumkehr. Ein Radikalkettenmechanismus, wie er deshalb von einigen Autoren für die Oxygenierung von Estern und Ketonen vorgeschlagen wurde, kann ausgeschlossen werden, da sich dann wie bei Phenoxylradikalen [64] keine Chinolhydroperoxide, sondern Peroxide bilden sollten. Den exakten Nachweis, daß es sich bei der Oxygenierung um eine ionische Reaktion handelt, konnte Nishinaga führen, indem er zeigte, daß sich Phenoxylradikale mit Kaliumsuperoxid nicht zu den Chinolhydroperoxiden umsetzen, sondern zu den entsprechenden Phenolaten reduziert werden [65].

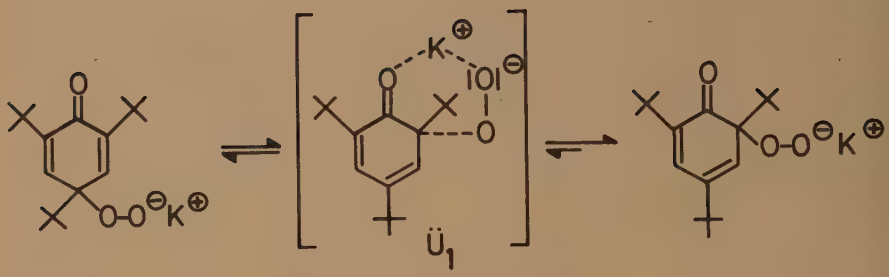
II 1.5.3 Regioselektivität bei der Bildung der Chinolhydroperoxide

Zu prüfen ist noch, ob der anfängliche Angriff des Disauerstoffs in o- oder p-Position erfolgt, da neuerdings von Nishinaga [48,49] eine para-Selektivitat hervorgehoben wird während er aber beim 2,4,6-Tri-tert-butylphenol nachweist, daß der Angriff grundsätzlich in para-Position erfolgt, geht er noch in der gleichen Veröffentlichung [49] im Falle von 2,6-Di-tert-butyl-4-phenyl-phenolen von dieser strikten Annahme ab, und spricht nur noch davon, daß der Angriff in para-Position bevorzugt sei.
Auch nach den vorliegenden Ergebnissen ist die Annahme eines regioselektiven Angriffs in para-Position wenig hilfreich. Bei tiefen Temperaturen entsteht hauptsächlich die o-Verbindung,wobei sich minimale Mengen para-Chinolhydroperoxid nachweisen lassen. Da das Gleichgewicht unter diesen Bedingungen aber beim Verhältnis o : p = 70 : 30 liegt, müßte bei einem ausschließlichen para-Angriff weit mehr para-Verbindung zu finden sein.

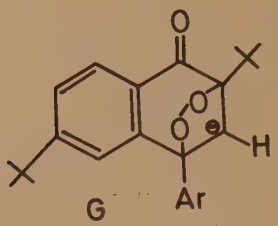
II 1.5.4 Isomerierung der Chinolhydroperoxide

Für die o⇄p-Isomerisierung sind die folgenden Wege zu diskutieren:
a) ein intermolekularer Mechanismus
b) die Rückspaltung in das Naphtholatanion und Disauerstoff und anschließende Reoxygenierung
c) ein intramolekularer Mechanismus.

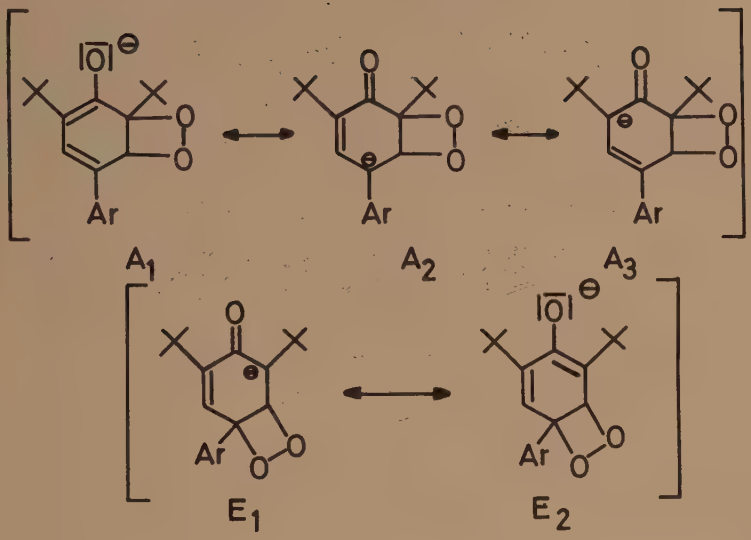
Eine intermolekulare Reaktionsweise ist schon auf Grund der räumlich anspruchsvollen Substituenten wenig wahrscheinlich und konnte bisher auch von anderen Autoren nicht schlüssig nachgewiesen werden [47]. Die Rückspaltung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da dann beim Einsatz eines Hydroperoxids unter Oxygenierungsbedingungen das Naphthol $\underline{1}$ nachweisbar sein müßte.
Nishinaga et al [48] beschreiben ein Gleichgewicht zwischen o- und p-Hydroperoxid beim 2,4,6-Tri-tert-butylphenol in Kalium-tert-butylat/tert-Butanol. Dabei tritt nur die Umwandlung para→ortho-Isomeres auf, was auf einen Chelateffekt im Übergangszustand $Ü_1$ zurückgeführt wird.



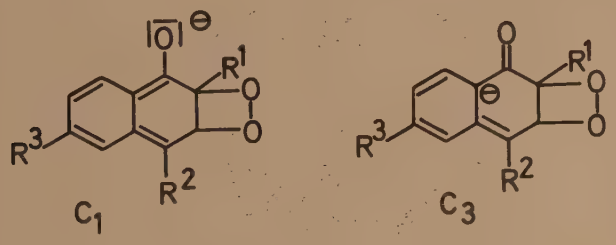
Eine solche Formulierung führt im hier untersuchten Fall nicht zum Ziel.
Für die intramolekulare Isomerisierung bleibt danach nur die Formulierung einer Dioxolanzwischenstufe G. (Ähnliche Zwischenstufen wurden in neuerer Zeit auch von anderen Autoren postuliert[66]



Überlegungen zur Mesomerie zeigen, daß bei den Phenolen die Dioxe tanzwischenstufen $A_1/A_2/A_3$ bzw. E_1/E_2 gegenüber einer Dioxolanstruk tur bevorzugt sind.



eim Naphtholsystem hingegen heben die den Grenzstrukturen A_1 und
A_3 entsprechenden C_1 und C_3 den aromatischen Zustand des zweiten



inges auf, so daß durch sie wenig zur Stabilisierung beigetragen
ird. Die ebenfalls nicht mesomeriestabilisierte Dioxalanzwischen-
tufe erscheint durch ihre geringe Ringspannung jetzt günstiger.

II 1.5.5 Einfluß der Substituenten auf die Bildung der Hydroperoxide

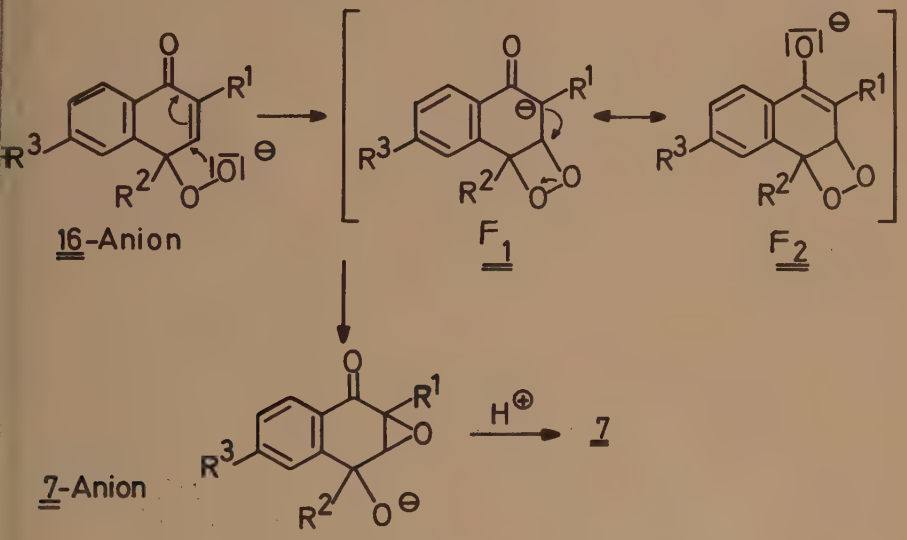
Vergleicht man die Reaktivität der Naphthole 1 bei der Oxygenierung so kristallisieren sich deutliche Unterschiede heraus.
Die 2-tert-Butylnaphthole 1c-e sind ungleich reaktiver als die Naphthole mit kleineren Alkylgruppen (1a,b) oder Arylgruppen (1f,g) in 2-Stellung. Die Naphthole 1a,b und 1f,g reagieren nicht bei Raumtemperatur. Erst bei erhöhten Temperaturen lassen sich die Epoxychinole als Produkt nachweisen. Offensichtlich verläuft auch diese Reaktion über die Hydroperoxide - auch wenn diese nicht abzufangen sind.
Die isomeren Hydroperoxide lassen sich aber durch Reaktion mit CeO_2/H_2O_2 darstellen und unter Oxygenierungsbedingungen einsetzen, wobei wiederum die Epoxy-p-chinole 7 entstehen.
Die Naphthole 1a,b tragen in 2-Stellung räumlich anspruchslose Gruppen (Methyl/Ethyl). Im Gegensatz zu 1-tert-Butyl-β-naphtholen kann hier also eine Verzerrung des Naphthalinrings, der die Stabilität herabsetzt, ausgeschlossen werden.
Auch die Diarylnaphthole 1f,g zeigen eine gegenüber den tert-Butylnaphtholen 1c-e eingeschränkte Reaktivität. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Carnduff [47], der bei β-Naphtholen, die einen der Hydroxygruppe benachbarten Arylring tragen, ebenfalls eine geringe Reaktivität findet.
Erklärbar sind diese Beobachtungen durch den mesomeren Effekt des Arylrings in 2-Stellung, der zu einer geringeren Ladungsdichte in 2- und 4-Stellung führt. Dadurch ist der Angriff von Disauerstoff weniger begünstigt.

II 1.5.6 Bildung der Epoxy-p-chinole 7

Der nächste Schritt bei der Oxygenierung besteht in der Umwandlung der Chinolhydroperoxide in die Epoxy-p-chinole 7 (vgl.Schema 17).
Für diesen Schritt existieren drei denkbare Möglichkeiten:
a) über eine Dioxetanzwischenstufe
b) aus der Dioxalanzwischenstufe
c) durch intermolekulare Epoxidierung.

a) Zunächst bietet sich der bereits bei der Phenoloxygenierung[41-44] formulierte Mechanismus über eine Dioxetanzwischenstufe an. Da aus dem o-Chinolhydroperoxid 15 über ein solches Dioxetan (C_1,C_3 analog A_1 bis A_3) direkt kein Epoxy-p-chinol entstehen kann, sollte vorher eine Umlagerung in das p-Chinolhydroperoxid 16 erfolgen. Von dort aus ist dann die Bildung des Epoxychinols über das Dioxetan F_1/F_2 möglich(Schema 19).

Schema 19: Bildung der Epoxy-p-chinole 7 aus den o-Chinolhydroperoxiden 15

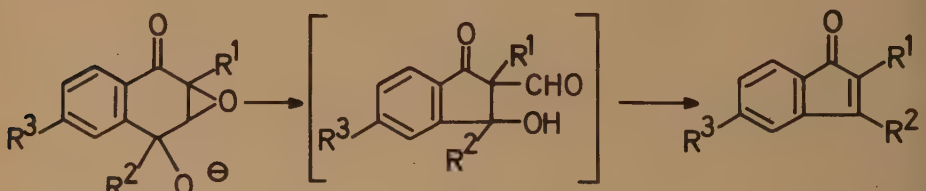


b) Die auch zu diskutierende direkte Bildung des Epoxy-p-chinols aus der Dioxolanzwischenstufe G erscheint unwahrscheinlich, da in diesem Falle beide isomere Epoxy-chinole nebeneinander entstehen sollten.

c) Eine weitere Möglichkeit der Bildung von 7 aus 15/16, die der intermolekularen Epoxidierung der Doppelbindung durch die Hydroperoxygruppe, wie sie Carnduff und Leppard diskutiert haben[67], erscheint wegen der großen sterischen Hinderung durch die tert-Butyl-, bzw. Arylsubstituenten zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

II 1.5.7 Bildung der Indenone 14

Wie vorausgesagt, gestaltet sich die Bildung der Indenone sehr schwierig; sie wird auch nur unter extremen Bedingungen bei solchen Naphtholen beobachtet, die in ortho-Stellung zur Hydroxy-Gruppe einen aromatischen Rest tragen.
Nachgewiesen wurde, daß die Indenone 14 aus den Epoxy-p-chinolen 7 gebildet werden.
Man kann annehmen, daß die Indenone analog den Cyclopentadienonen aus den Epoxychinolen entstehen [41-44], also über die Aldehyde L, die jedoch unter den extremen Bedingungen nicht isoliert werden können.

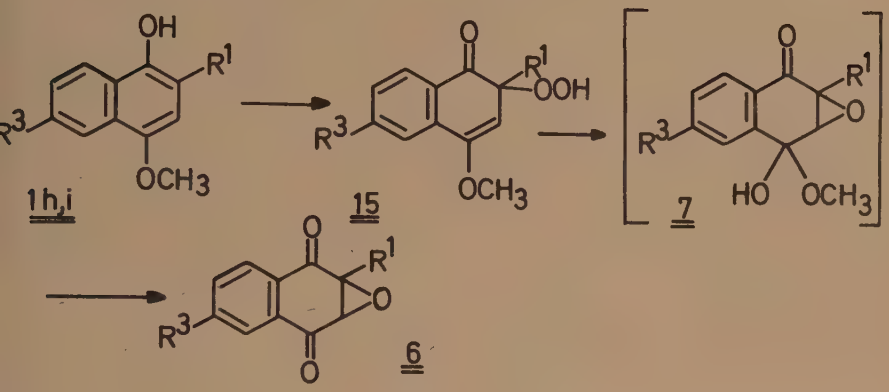


II 1.6 Oxygenierung der Naphthole 1h,i

Die 4-Methoxy-naphthole 1h,i wurden bei Raumtemperaturen in tert-Butanol mit Kalium-tert-butylat als Base oxygeniert. Dünnschichtchromatographisch gesehen, bildeten sich jeweils drei Hauptprodukte A,B und C, sowie ein Nebenprodukt D, wobei C und D sich bei der Aufarbeitung in B umlagerten oder sich zersetzten.
Durch spektroskopische Untersuchungen und durch Vergleichssynthesen gelang es, A als das p-Chinon 3 und B als das p-Chinon-Epoxid 6 zu identifizieren, C erwies sich als ortho-Hydroperoxid, D konnte nicht identifiziert werden, ist aber wohl das p-Chinolhydroperoxid, das unter den gegebenen Bedingungen schwer zu fassen sein dürfte.
Überträgt man den Mechanismus der Naphtholoxygenierung auf die vor-

iegenden Naphthole, so bietet sich folgender Reaktionsweg
n (Schema 20) :

chema 20: Oxygenierung der Naphthole 1h,i

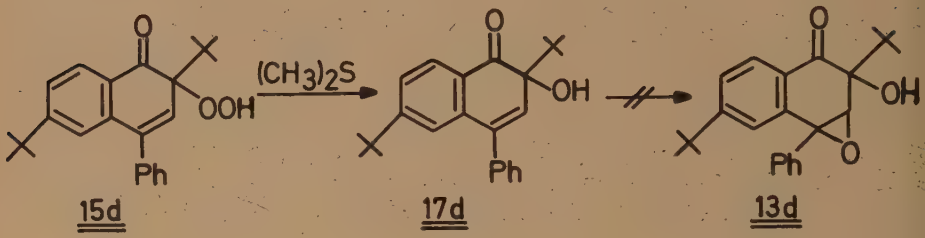


as entstehende o-Hydroperoxid 15 lagert sich in das Epoxy-p-chinol
um, das aber als Halbacetal-Verbindung instabil ist und unter
ethanol-Abspaltung in das Chinonepoxid 6 übergeht. Das p-Chinon 3
ntsteht wahrscheinlich über das Hydrochinon mit anschließender
xidation (in einer Nebenreaktion).

I 1.7 Versuchte Darstellung des Epoxy-o-chinols 13d

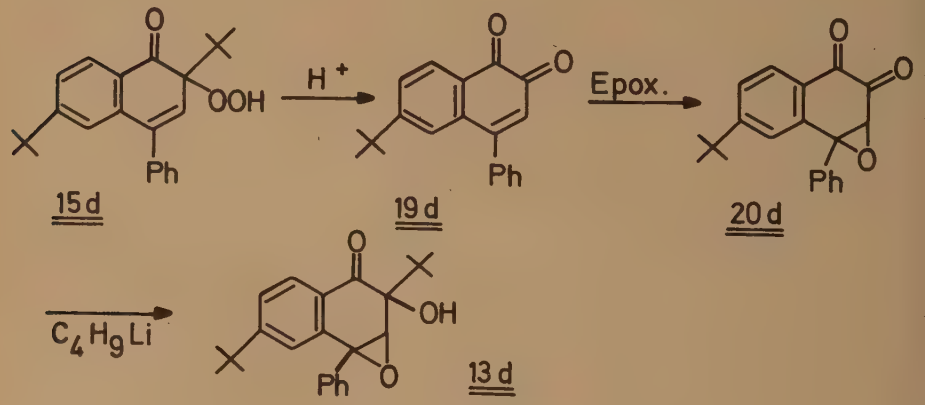
a bei keinem der Oxygenierungsversuche ein Epoxy-o-chinol entstand,
es aber für spektroskopische Vergleiche recht interessant gewesen
äre, wurde versucht, das Epoxy-o-chinol 13d auf anderen Wegen dar-
ustellen.
er erste Weg sollte in der Reduktion des o-Hydroperoxids 15d zum
-Chinol 17d und anschließender Epoxidierung bestehen(vgl.Schema 21),
doch ließ sich keine Epoxidierung des o-Chinols erreichen. Mög-
icherweise ist die sterische Hinderung durch die Phenylgruppe zu groß.

Schema 21: Versuchte Darstellung des Epoxy-o-chinols 13d



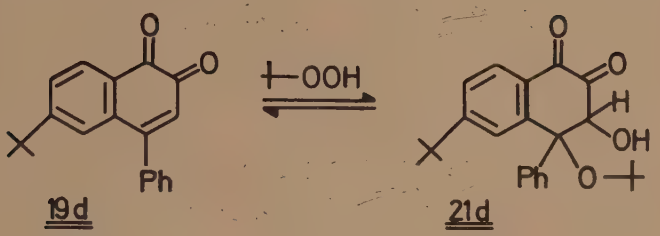
Nachdem dieser Weg fehlgeschlagen war, wurde versucht, 13d durch Epoxidierung des o-Chinons und anschließende Addition von Lithiumphenyl darzustellen (vgl. Schema 22). Auch wenn diesem Weg

Schema 22: Zweiter Versuch zur Darstellung von 13d



(insbesonders bei der letzten Stufe) wenig Chancen eingeräumt werden mußten, sollte doch nichts unversucht bleiben. Überraschenderweise blieb aber auch hier die Synthese auf halbem Weg stecken, da die Epoxidierung des o-Chinons 19d nicht zum o-Chinonepoxid 20d , sondern zu der Verbindung 21d führte(vergleiche Schema 23).

Schema 23: Epoxidierung des o-Chinons 19d



19d 21d

21d ist eine farblose Substanz, sie wandelt sich langsam wieder ins o-Chinon 19d zurück.
Das Massenspektrum zeigt, daß ein Molekül tert-Butylhydroperoxid addiert wurde (M^+ = 380), fragmentiert wird die relative Masse 73, die der tert-Butoxy-Gruppe entspricht. Im Infrarotspektrum erkennt man eine Hydroxy-Schwingung (3490 cm^{-1}) und die gegenüber dem o-Chinon zu höheren Wellenzahlen verschobene Carbonyl-Schwingung (1714 cm^{-1}). Bedingt ist dieser Effekt durch Aufhebung des mesomeren Systems.
Auch das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt die Zuordnung. Neben dem 6-tert-Butyl-Signal (1.20 ppm) findet man ein weiteres Signal bei 1.14 ppm. Das Signal des aliphatischen H-3 liegt bei 3.76 ppm.

III Zusammenfassung

Die Oxygenierung 2,4-disubstituierter α-Naphthole verläuft ähnlich wie die Phenoloxygenierung [41-44]. Je nach Reaktionsbedingungen und Substituenten lassen sich die Chinolhydroperoxide 15 und 16, die Epoxy-p-chinole 7 und die Indenone 14 isolieren.

Bei Raumtemperatur erfolgt der Angriff des Disauerstoffs wohl in ortho-Position, so daß die o-Chinolhydroperoxide 15 gebildet werden, die sich aber gleichzeitig in die Epoxychinole 7 umlagern.
Bei tiefen Temperaturen wird auch das Auftreten der p-Chinolhydroperoxide 16 beobachtet. Weitere Untersuchungen zeigen, daß eine Isomerisierung zwischen den beiden Chinolhydroperoxiden stattfindet,

so daß die Frage des regioselektiven Angriffs nicht beantwortet werden kann.
Für die intramolekulare Isomerisierung wird eine Dioxolanzwischenstufe postuliert.
Naphthole mit einer tert-Butylgruppe in 2-Stellung sind bei der Oxygenierung reaktiver als solche mit kleineren Alkyl-Substituenten oder Arylgruppen.
Zur Sicherung der Struktur der Chinolhydroperoxide erfolgten Vergleichssynthesen und Prüfungen der Reaktivität. Durch Reduktion von 15 und 16 entstehen die Chinole 17 bzw. 4, durch säurekatalysierte Umlagerung die Chinone 19 bzw. 3.

Interessanterweise lagern sich beide isomere Chinolhydroperoxide mit Base (oder unter Oxygenierungsbedingungen) in ein- und dieselben Epoxy-p-chinole 7 um.
Die Struktur der Epoxy-p-chinole wurde durch umfangreiche Untersuchungen, die eine Röntgenstrukturanalyse und verschiedene Vergleichssynthesen einschlossen, gesichert.
Die Bildung von Epoxy-p-chinolen 7 aus ortho-Chinolhydroperoxiden 15 läßt sich damit erklären, daß 15 mit den p-Chinolhydroperoxiden 16 im Gleichgewicht stehen, und daß diese über eine Dioxetanzwischenstufe[41-44] aus dem Gleichgewicht abreagieren.

Versuche, die isomeren Epoxy-ortho-chinole 13 darzustellen, scheiterten. Im Zuge dieser Bemühungen wurden die interessanten Verbindungen 21 durch Addition von tert-Butylhydroperoxid an die o-Chinone 19 abgefangen.

Bei Naphtholen mit Arylresten in 2-Stellung konnten unter extremen Bedingungen die Indenone 14 isoliert werden. Wahrscheinlich verläuft auch dieser Reaktionsschritt wie bei monocyclischen Verbindungen über eine Aldehydzwischenstufe, die auch beim Zerfall der Epoxychinole im Massenspektrometer zu beobachten ist.

Die Oxygenierung der 4-Methoxynaphthole 1h,i verläuft ebenfalls nach obigem Mechanismus, jedoch kommt es, bedingt durch den Methoxysubstituenten zu Nebenreaktionen. Die Epoxychinole 7h,i sind Halbketale und spalten unter den Reaktionsbedingungen sofort Methanol ab, so daß daraus die Chinonepoxide 6 entstehen.

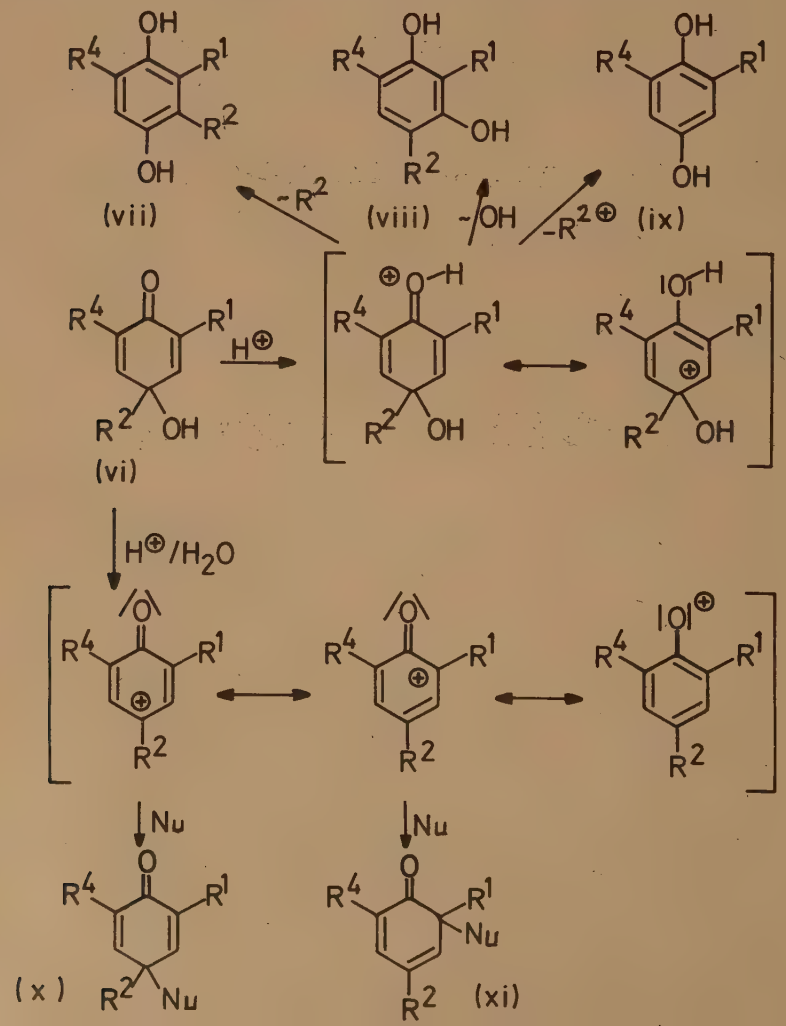
m Falle des Naphthols 1d wurden die Oxygenierungen auch mit natürlicher Luft" (statt reinem Sauerstoff) durchgeführt. Es rgab sich die gleiche Produktzusammensetzung mit leicht veränderen Ausbeuten, bedingt durch die längere Reaktionsdauer.

C SÄUREKATALYSIERTE REAKTIONEN CHINOLIDER VERBINDUNGEN

I Einleitung

Die p-Chinole sind im allgemeinen empfindlich gegen Säurebehandlung. Die Protonierung erfolgt meistens am Carbonylsauerstoff, bei sterisch gehinderten Chinolen auch an der Hydroxygruppe (vgl. Schema 24).

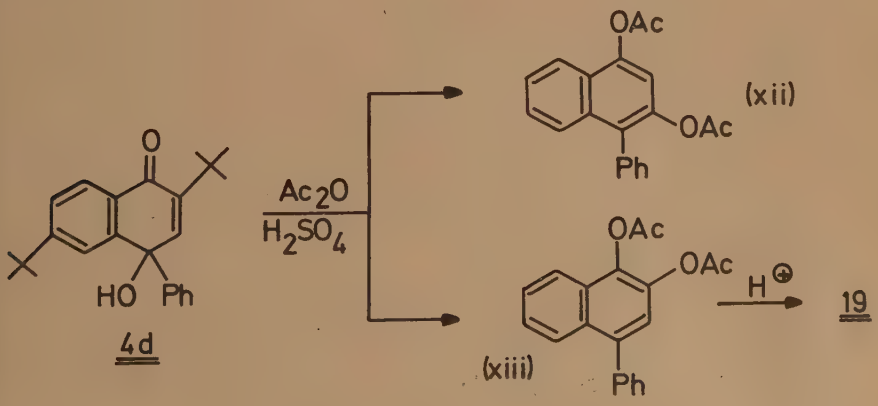
Schema 24: Säurekatalysierte Reaktionen von p-Chinolen



Danach sind folgende drei Reaktionen möglich:
Der Rest R^2 oder die Hydroxygrupppe wandern, so daß die Hydrochinonderivate (vii) oder die Resorcinderivate (viii) entstehen, man spricht dabei von Dienon-Phenol-Umlagerung [68]. Andererseits ist aber auch die Eliminierung des Restes R^2 als Kation möglich, wenn R^2 eine leicht abzuspaltende Gruppe wie tert-Butyl, Halogen oder NO_2 darstellt.

Ist die Carbonylgruppe sterisch gehindert, so kann eine Protonierung an der Hydroxygruppe mit anschließender Wasserabspaltung erfolgen [69-71]. An das entstehende Phenoxenium-Kation können anwesende Nucleophile, wie auch das abgespaltene Wasser addieren. Bei monocyclischen Chinolen entstehen dabei überwiegend wieder p-chinolide Verbindungen (x) und nur in Einzelfällen erhält man Substanzen mit o-chinolider Struktur (xi) bzw. deren Folgeprodukte [44]. Woodgate war einer der ersten, der die Dienon-Phenol-Umlagerung an Naphthochinolen untersuchte [8].
Demnach reagiert das p-Chinol 4d mit Acetanhydrid/Schwefelsäure zu dem Resorcindiacetat(xii), vergleiche Schema 25.

Schema 25:



Fünf Jahre später revidierte Woodgate [72] diese Struktur und wies nach, daß das Brenzkatechindiacetat(xiii) entsteht, das zu dem bereits beschriebenen o-Chinon 19 oxidiert werden kann [45,73]. Die folgenden Untersuchungen zeigen, wie sterisch gehinderte Naphthochinole mit katalytischen Mengen und mit Überschuß an Säure rea-

gieren, und eröffenen gleichzeitig den Weg, die o-Chinone 19 in einfachen Reaktionen darzustellen, da diese zur Synthese von o-Chinonepoxiden/Epoxy-o-chinolen(vgl.Kap.B) benötigt werden.

II Die Reaktionen. Durchführung und Isolierung der Reaktionsprodukte

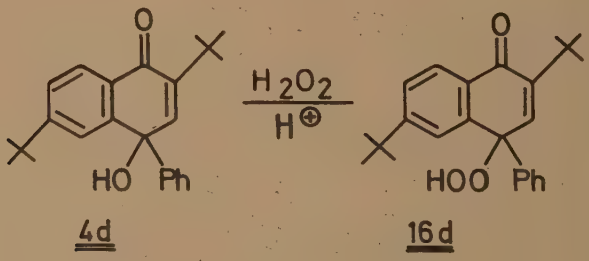
II 1 Umsetzung der p-Chinole mit Säure in Abwesenheit von Nucleophilen

Bei einem Überschuß an Säure bilden sich die o-Chinone 19 und die Naphthole 1. Dieser Weg stellt gleichzeitig eine bequem handzuhabende Synthese der o-Chinone 19 dar: Die p-Chinole 4 werden einfach in Ether gelöst und mit einem Überschuß an Trifluoressigsäure versetzt - die o-Chinone kristallisieren dann aus dem Reaktionsgemisch aus!! Aus der Mutterlauge lassen sich die Naphthole 1 nachweisen und isolieren. Zum gleichen Ergebnis gelangen Koch [44] und Moore [70] an monocyclischen Chinolen.

II 2 Umsetzung der p-Chinole 4 mit Säure in Gegenwart von Nucleophilen

Versetzt man die p-Chinole 4 mit wenig Säure und H_2O_2 als Nucleophil, so bilden sich langsam die p-Chinolhydroperoxide 16 - allerdigs in schlechten Ausbeuten.

Schema 26: Die Darstellung von 16d durch nucleophilen Austausch



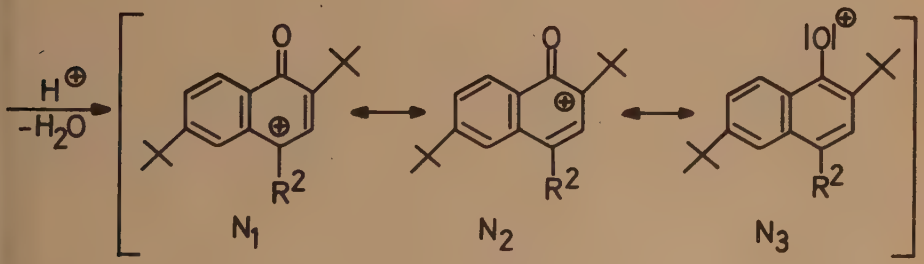
4d 16d

Die Reaktion ist somit nur für mechanistische Erwägungen interessant, eignet sich aber nicht zur Darstellung der p-Chinolhydroperoxide. Diese sollten besser aus den Naphtholen 1 durch Reaktion mit H_2O_2/CeO_2 erfolgen (vgl. Kap. B).

II 3 Mechanismus der p-Chinol/Säure-Reaktionen

Offensichtlich läßt sich der bei monocyclischen Chinolen diskutierte Mechanismus nahtlos auf die Naphthochinole übertragen: Der erste Schritt besteht in der Protonierung und Ablösung der Hydroxygruppe unter Bildung der Naphthoxenium-Kationen N (Schema 27).

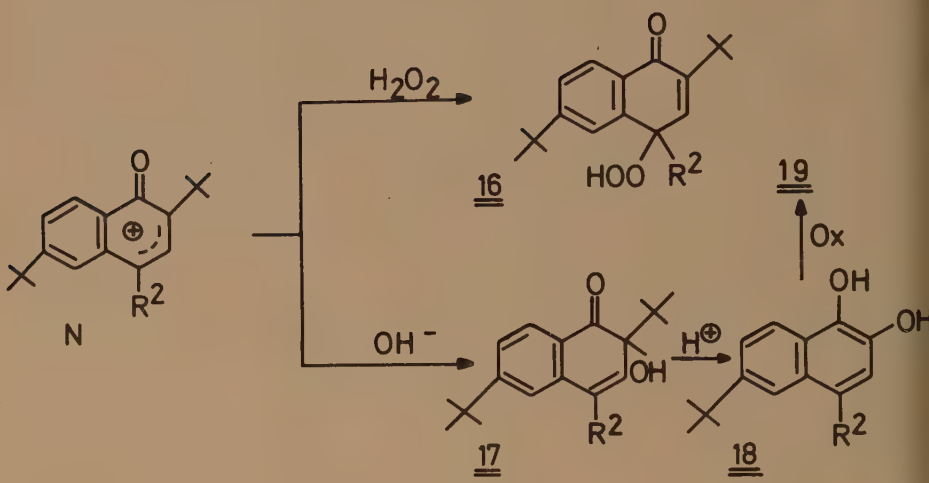
Schema 27: Bildung der Naphthoxenium-Kationen N



Diese können nun mit den verschiedenen Nucleophilen reagieren, wobei es von der Art des Nucleophils abhängt, ob ein p-chinolides oder o-chinolides Produkt entsteht [44].

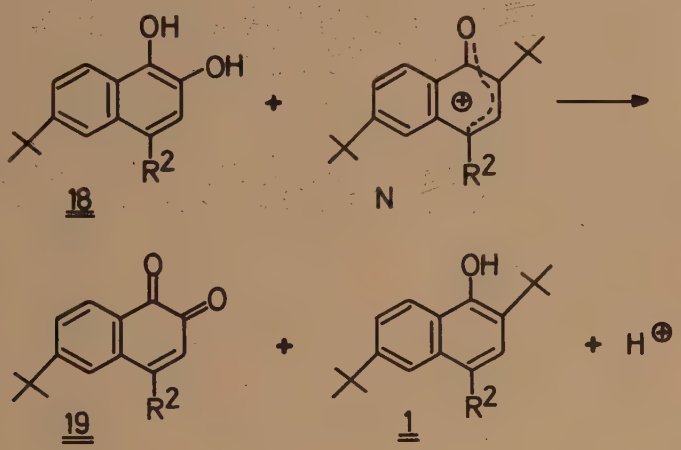
Mit H_2O_2 entsteht das p-Chinolhydroperoxid, mit Wasser/Säure im Überschuß das o-Chinol 17 (Schema 28).

Schema 28: Addition von Nucleophilen an das Napthoxenium-Kation N



Während die p-Chinolderivate stabil sind, kann man die ortho-Verbindungen bei den gegebenen Bedingungen nicht fassen. Unter dem Einfluß der Säure spalten sie eine tert-Butylgruppe ab. In letzterem Fall wird die Sachlage noch dadurch kompliziert, daß offensichtlich nur die Hälfte der Naphthoxenium-Kationen mit Wasser über das o-Chinol 17 zum Brenzkatechin 18 reagiert, da die andere Hälte der Naphthoxeniumionen das Brenzkatechin zum o-Chinon 19 oxidiert, wobei es selber zum Naphthol reduziert wird(Schema 29).

Schema 29: Gesamtreaktion nach der Addition von H_2O an das Naphthoxenium-Kation



Daß sich intermediär das o-Chinol bildet, geht aus Untersuchungen von S. Berger [3], wie auch daraus hervor, daß das o-Chinol 17d, das auf anderem Wege dargestellt wurde [45], oxidativ ins o-Chinon überführt werden kann.

III Säurekatalysierte Reaktionen von Chinolhydroperoxiden

III 1 Allgemeines

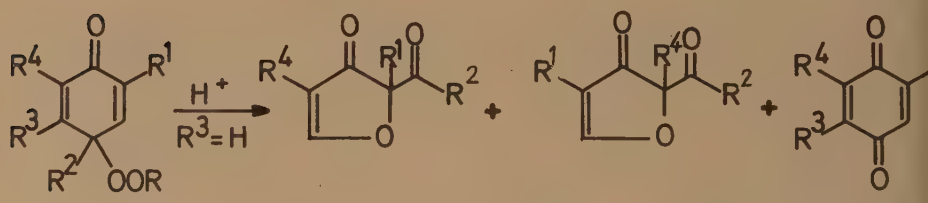
Monocyclische Chinolhydroperoxide zeigen unter stark basischen Bedingungen ein interessantes chemisches Verhalten und können zur Synthese von Hydrochinonen [74], o-Chinonen [59], Cyclopentadienonen [41-44], 3-Hydroxyphenylessigsäuren [76], Cyclopentenonen [77] und Chinoxyessigsäuren [78] eingesetzt werden. Diese Reaktionen verlaufen dabei über p-Chinolat-Anionen oder p-Chinoxy-Radikale; die Chemie der p-Chinoxy-Kationen ist demgegenüber noch wenig untersucht. Zu diesem Zwecke wurden in einer gemeinschaftlichen Untersuchung zweier Arbeitskreise die Chemie der monocyclischen Chinoxy-Kationen und der Naphthochinoxy-Kationen verglichen [73].

Im folgenden seien zuerst die Ergebnisse und Mechanismen der monocyclischen Verbindungen genannt, danach folgt der Vergleich mit den von mir untersuchten bicyclischen Systemen.

III 2 Säurekatalysierte Reaktionen monocyclischer Chinolhydroperoxide und derer Acetate [73]

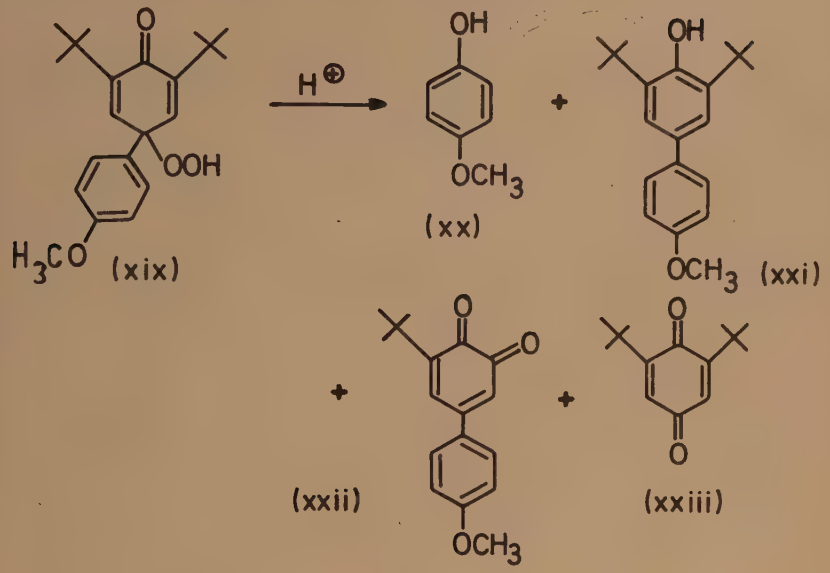
Die Trialkyl-p-chinolhydroperoxide (xiv), bzw. deren Acetate(xv), reagieren mit katalytischen Mengen an Säure und unter Ringverengung zu den Oxacyclopentenonen (xvi) und (xvii) sowie zum p-Chinon (xviii), vgl. Schema 30.
Die Produktverteilung hängt dabei insbesondere vom Substituenten in 4-Stellung ab: Sind R^1 und R^4 identisch, so entsteht nur ein Oxacyclopentenon, bei zunehmender Größe von R^2 nimmt (xvi) zugunsten des Chinons (xviii) ab. Ist in p-Stellung ein tert-Butyl- oder Benzylsubstituent, so entsteht nur das Chinon.

Schema 30: Reaktion der Trialkylchinolderivate



Ganz anders verläuft die Reaktion bei p-Chinolhydroperoxiden mit einem Arylrest in p-Stellung (Schema 31).

Schema 31: Reaktionen der 4-Arylchinolderivate



Aus dem Chinolhydroperoxid (xix) entsteht einerseits unter Abspaltung des 4-Methoxyphenols (xx) das p-Chinon (xxiii), andererseits in einer komplizierten Reaktion das o-Chinon (xxii) zusammen mit dem Phenol (xxi).

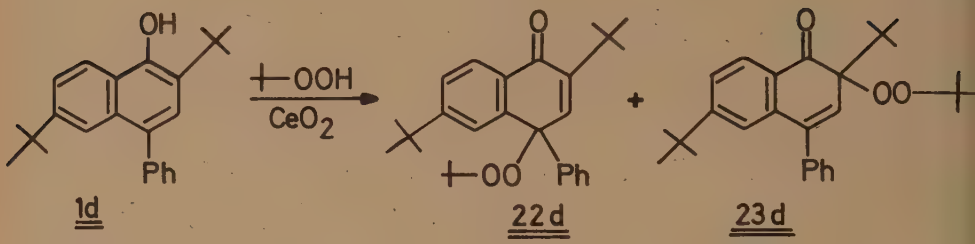
II 3 Säurekatalysierte Reaktionen bicyclischer Chinolhydroperoxide und derer Ester

Zum Vergleich der Reaktionen wurden die Naphtho-chinolhydroperoxide 15d und 16d sowie deren tert-Butyl-Ether 22d und 23d eingesetzt.

II 3.1 Darstellung der tert-Butyl-peroxide 22d,23d

Die Darstellung der tert-Butyl-Ether erfolgte analog zu Barton [60] aus dem Naphthol 1d und tert-Butylhydroperoxid(Schema 32).

Schema 32: Darstellung der Peroxide 22d,23d

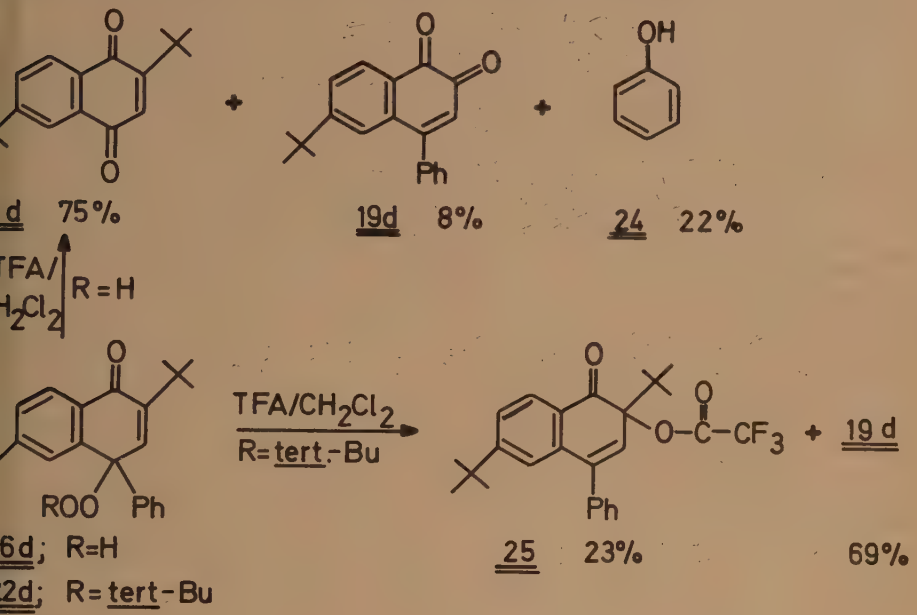


Dabei entstehen beide Isomere zugleich, die Trennung erfolgt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie.
Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit ähnlichen Verbindungen [79].

III 3.2 Die Reaktionen

Das Naphthochinolhydroperoxid 16d zeigt dasselbe Reaktionsmuster wie die arylsubstituierten monocyclischen Vertreter (vgl.Schema 33): aus der Reaktion mit Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan lassen sich das p-Chinon 3d, das o-Chinon 19d und Phenol 24 isolieren. Das entsprechende tert-Butyl-peroxid 22d führt zum o-Chinoltrifluoracetat 25.Das Acetat 25 spaltet leicht die tert-Butylgruppe ab und wird in saurem Medium zu 19d oxidiert.

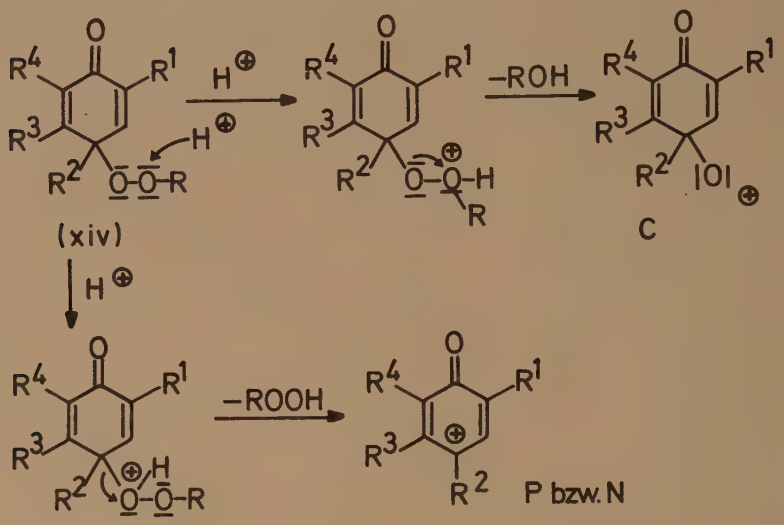
Schema 33: Reaktion der p-Chinol(-derivate) mit Säure



II 4 Der Mechanismus

e nach den sterischen Verhältnissen erfolgt der Angriff des Pro-
ons am ringfernen oder ringnahen Sauerstoff der Peroxidbindung.
m ersten Fall entsteht daraus durch Abspaltung von ROH
hinoxy-Kation C (Schema 34). Im zweiten Fall bildet sich unter
bspaltung von ROOH das Phenoxenium-Kation P bzw. (bei $R^3R^4 = C_4H_4$)
as Naphthoxenium-Kation N, das schon im Kap.C beschrieben wurde.

Schema 34: Reaktion der monocyclischen Chinolderivate mit Säure



III 4.1 Das Phenoxenium- bzw. Naphthoxenium-Kation

Das mesomeriestabilisierte Kation kann in ortho- oder para-Position ein Nucleophil anlagern. So entsteht bei den 4-Aryl-chinolhydroperoxiden durch Anlagerung von H_2O und Abspaltung eines Protons jeweils das o-Chinol,das dann fragmentiert und zum entsprechenden o-Chinon weiteroxidiert wird.
Ist das Reaktionsgemisch wasserfrei, können sich andere Nucleophile anlagern, wie im Falle des p-Chinolperoxids 22d , bei dem das tert-Butylhydroperoxid abgespalten wird und dann Trifluoressigsäure in o-Position angreift. Die ganze Reaktion kann natürlich auch konzertiert ablaufen, so daß das Auftreten des Kations nicht notwendigerweise beobachtet werden muß.

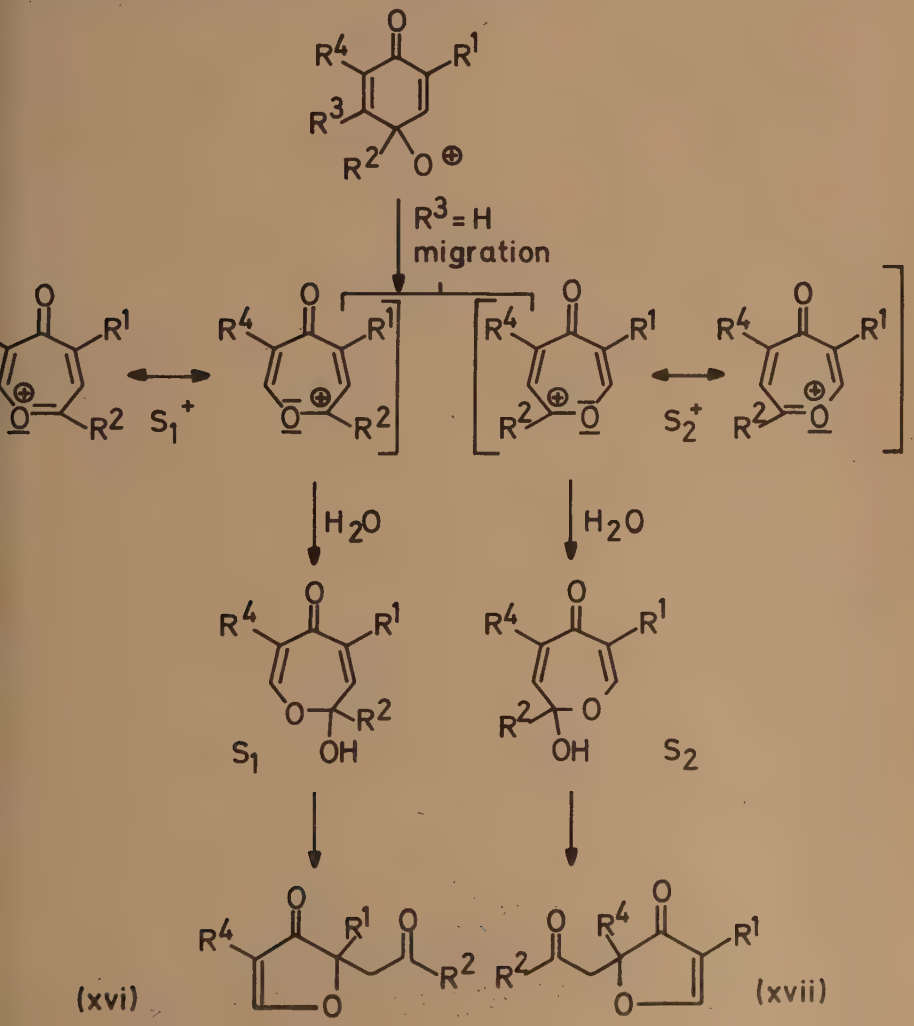
Die Frage, warum H_2O meist in o-Stellung attackiert, andere Nucleophile dagegen eher in p-Position [44], muß noch durch gesonderte Untersuchungen geklärt werden.

III 4.2 Die Weiterreaktion des Chinoxykations

Bildet sich durch die säurekatalysierte, heterolytische Spaltung der Peroxidgruppe das Chinoxykation C, so kann es auf 3 Arten weiterreagieren.

a) Angriff eines Ringkohlenstoffs am kationischen Sauerstoff
b) Wanderung der benachbarten Gruppe R^2 zum O^+
c) Abspaltung des Restes R^2 unter Bildung des p-Chinons

Schema 35: Weiterreaktion des Chinoxykations

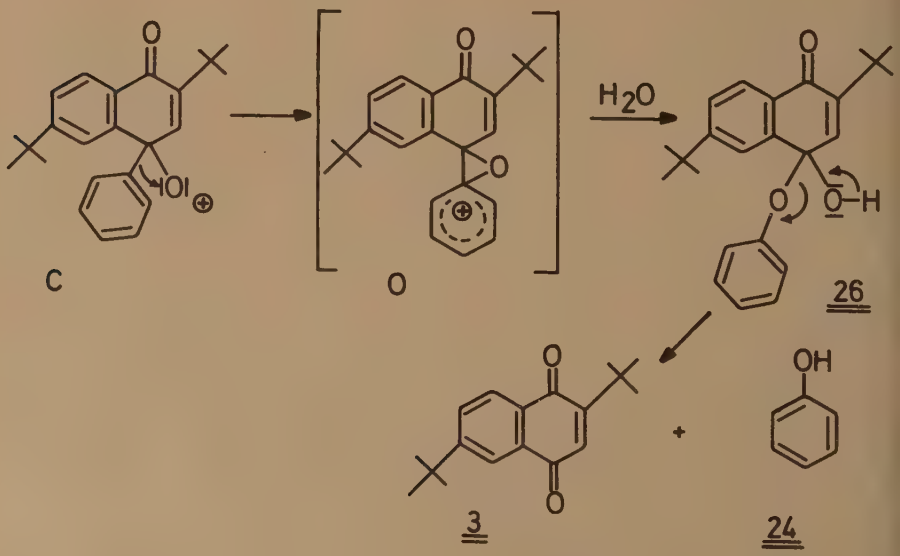


a) Die Bildung der 4-Oxa-2-cyclopentenone (xvi) bzw. (xvii) erfolgt durch Angriff eines Ringatoms auf den kationischen Sauerstoff, wobei die Siebenring-Kationen S_1^+ bzw. S_2^+ entstehen. Beim Aufarbeiten entstehen durch Wasseranlagerung die Siebenringe S_1 bzw. S_2, die durch Ringöffnung und erneuten Ringschluß in die Fünfringe (xvi) bzw. (xvii) übergehen (Schema 35).
Die Tatsache, daß bei unsymmetrischer Substitution (R^3=H, $R^1 \neq R^4$) (xvi) und (xvii) in nahezu gleicher Menge gebildet werden, deutet darauf hin, daß die Wanderung des Ringkohlenstoffs nicht von der Natur des Alkylsubstituenten am Dienonsystem abhängt.

b) Vielmehr bestimmt der p-Substituent die Reaktion. Handelt es sich um eine Arylgruppe wie im Falle der 4-Aryl-chinolhydroperoxide (xix) oder des p-Chinolhydroperoxids 16d , so wandert nicht eines der möglichen Ring-C-Atome, sondern der Arylrest.

Dabei entsteht nach Wasseranlagerung das Halbacetal 26, das sofort in das p-Chinon und ArOH zerfällt (vgl.Schema 36):

Schema 36: Weiterreaktion des Naphthochinoxy-Kations



Möglicherweise läuft die Wanderung des Arylrestes über den intramolekularen σ-Komplex O ab.

c) Die dritte Möglichkeit der Weiterreaktion des Chinoxykations C besteht in der Abspaltung von R^2 unter Bildung des p-Chinons. Dies geschieht nur bei Alkylsubstituenten, die für eine β-Abspaltung empfänglich sind, wie etwa tert-Butyl oder Benzyl. In diesem Fall entsteht ausschließlich das p-Chinon.

IV Diskussion der Ergebnisse

Das Verhalten von p-Chinolen bzw. deren Derivaten ist stark substituentenabhängig. Bei der vorliegenden Substitution der 2-Stellung durch eine tert-Butylgruppe ist die ansonsten vorherrschende Protonierung der Carbonylgruppe behindert.
Bei den p-Chinolen 4 und beim Peroxid 22d erfolgt die Protonierung vielmehr an der Hydroxygruppe (bei 4), bzw. am ringnahen Sauerstoff der Peroxidbindung (22d). Unter Abspaltung von Wasser (4), bzw. tert-Butylhydroperoxid (22d) wird das Naphthoxenium-Kation N gebildet.
Die Weiterreaktion des Kations ist durch die Säurestärke und die Art der anwesenden Nucleophile bedingt.
Bei katalytischen Mengen an Säure und H_2O_2 als Nucleophil entstehen aus 4 die p-Chinolhydroperoxide 16 . Aus dem Peroxid 22d bildet sich mit Trifluoressigsäure das ortho-Trifluoracetat 25. Mit einem Überschuß an Säure und Wasser als Nucleophil entsteht das o-Chinol 17, das aber unter den gegebenen Bedingungen nicht faßbar ist, da es unter Fragmentierung der tert-Butylgruppe in das Brenzkatechin 18 übergeht. Dies wird entweder durch Luftsauerstoff oder durch noch anwesendes Naphthoxenium-Kation N weiteroxidiert, wobei letzteres zum Naphthol 1 reduziert wird.

Bei den p-Chinolhydroperoxiden erfolgt die anfängliche Protonierung am ringentfernten Sauerstoff; unter heterolytischer Abspaltung von Wasser wird das Chinoxy-Kation C gebildet. Die Weiterreaktion des Chinoxykations wird dann vor allem durch die Art des Substituenten in 4-Stellung bestimmt.
Monocyclische Trialkylchinoxykationen gehen unter Angriff eines

Ring-C-Atoms in Siebenringkationen S^+ über, diese wiederum unter Ringverengung in die Oxaxyclopentenone.
4-arylsubstituierte Chinoxy-Kationen reagieren dagegen unter Wanderung des Arylrestes an den kationischen Sauerstoff, möglicherweise über den 6-Komplex O. Dabei entsteht nach Wasseranlagerung das Halbacetal 26, das unter Abspaltung von ArOH in das p-Chinon 3 übergeht.

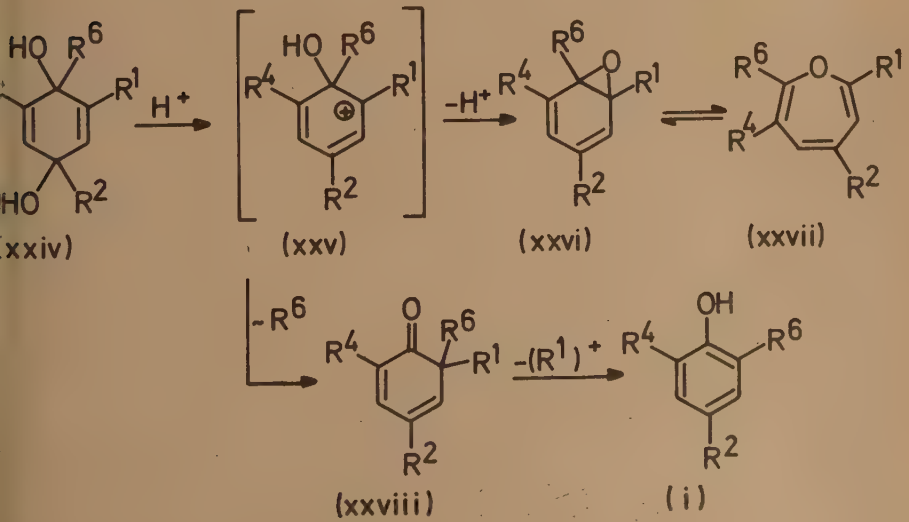
D DARSTELLUNG VON 1,2-NAPHTHALINOXIDEN

I Allgemeines

Bestimmte Arenoxide existieren im Gleichgewicht mit den Oxepinen, wie etwa Benzoloxid [80] und 3,4-Toluoloxid [81]. Bei 8,9-Indanoxid und 9,10-Tetralinoxid [82] liegt das Gleichgewicht völlig auf der Seite des Oxids, bei "1,2-Dimethyl-1,2-benzoloxid" [83] auf der Oxepinseite. Das 1,2-Naphthalinoxid liegt spektroskopischen Untersuchungen zufolge [84] nur in der Oxidform vor.

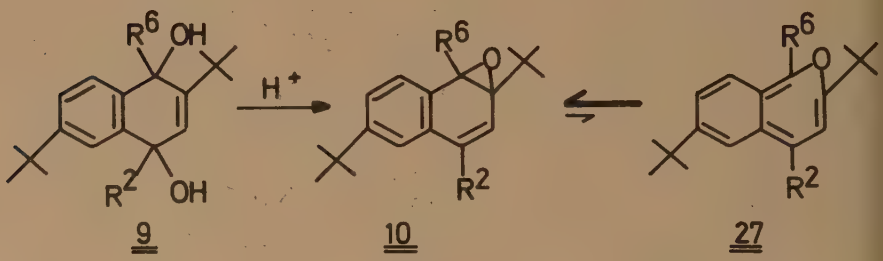
Die Oxepine (xxvii) vom Benzoltyp lassen sich durch Säurekatalyse aus Cyclohexadiendiolen (xxiv) darstellen [3,85]. Als Nebenreaktion (oder mit Überschuß an Säure als Hauptreaktion) entsteht unter Wanderung des Restes R^6 das Cyclohexadienon (xxviii), das unter Fragmentierung in das Phenol (i) übergeht [3], vgl.Schema 37.

Schema 37: Darstellung der Oxepine (xxvii)



Bei 1,4-Dihydroxy-1,4-dihydronaphthalinen (kurz: Naphthodiole) 9 sollte dagegen das Gleichgewicht 1,2-Naphthalinoxid 10 ⇌ Oxepin 27 ganz auf Seite des Oxids liegen, da beim Oxepin 27 die Aromatizität des ankondensierten Ringes aufgehoben ist. Somit wäre es möglich, 1,2-disubstituierte Arenoxide darzustellen, die als Metaboliten aromatischer Kohlenwasserstoffe von großem Interesse sind, da sie karzinogen oder praekarzinogen sind [86,87] (Schema 38).

Schema 38: Gleichgewicht 1,2-Arenoxid 10 ⇌ Oxepin 27



II Die Reaktion. Durchführung und Aufklärung der Reaktionsprodukte

II 1 Darstellung der Naphthodiole

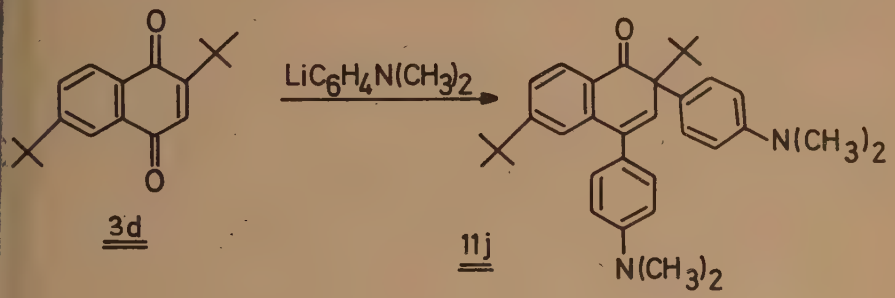
Beim Umsatz von Chinolen 4 mit Aryl-Lithium entstehen die Diole 9 (vgl. Schema 5).
Bei der Addition von Tolyl-Lithium an das Chinol 4f liessen sich die isomeren Diole 9f und 9f$^+$ isolieren. Eine Trennung erfolgt durch fraktionierte Kristallisation.

II 2 Säurekatalysierte Darstellung der 1,2-Arenoxide 10

Die Diole 9 reagieren mit katalytischen Mengen Trifluoressigsäur in Chloroform innerhalb von 2-3 Minuten zu den Arenoxiden 10.

ie Reaktion muß mit $NaHCO_3$-Lösung gestoppt werden, da sonst ine Weiterreaktion zu den Benzocyclohexadienonen 11 und Naphholen 1 erfolgt.

ie Arenoxide 10 sind leicht zersetzlich und extrem säureempfindlich. In Lösungen lagern sie sich über die Zwischenprodukte 11 n die Naphthole um. Die Umlagerung konnte mittels ^{13}C-NMR-Spekroskopie verfolgt werden. Da die Benzocyclohexadienone 11 nie ein isoliert werden konnten, so daß die ^{13}C-NMR-Daten unsicher aren, wurde zum Vergleich 11j dargestellt, das durch seine Dimehylaminogruppen Säurespuren "intern abpuffern" kann.



3d 11j

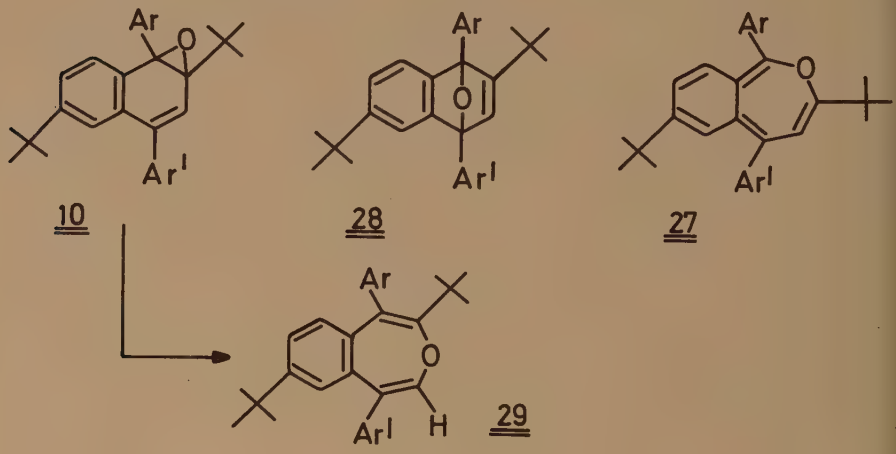
II Spektroskopische Daten und Reaktivität

II 1 Die Benzocyclohexadienone 11

ie gelben Verbindungen zeigen im IR-Spektrum eine Carbonylabsorption bei 1670 cm^{-1} und somit eine gute Übereinstimmung mit den entsprechenden monocyclischen Verbindungen.
Im ^{1}H-NMR-Spektrum ist das Signal der 2-tert-Butylgruppe durch die sp^3-Hybridisierung gegenüber dem 6-tert-Butyl-Signal hochfeldverschoben.
Auch das Massenspektrum bestätigt die getroffene Zuordnung. Vorrangig wird die 2-tert-Butylgruppe fragmentiert, so daß die relative Masse (M^+-56) die höchste Intensität aufweist, während M^+ schwach oder gar nicht zu erkennen ist.
Die wichtigsten Absorptionen im ^{13}C-NMR-Spektrum sind die der Carbonylgruppe (um 200 ppm) und die des sp^3-hybridisierten C-2 um 52 ppm.

III 2 Festlegung der Struktur der Verbindungen 10

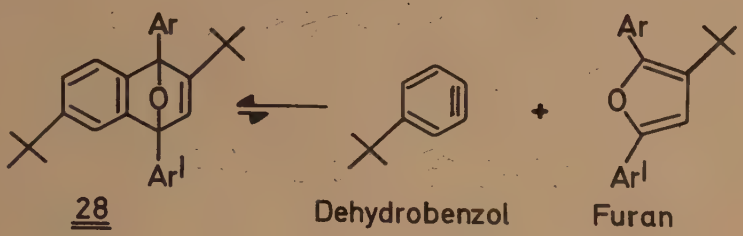
Für die durch Säurekatalyse aus den Diolen 9 entstandenen Verbindungen sind prinzipiell vier Strukturen denkbar, wobei die ersten beiden die wahrscheinlichsten sind: die 1,2-Arenoxide 10, die 1,4-Oxide 28 und die Oxepine 27 und 29. Die Oxepine 29 könnten durch einen "oxygen-walk" aus 10 hervorgehen.



III 2.1 Das Massenspektrum

Die Molekülmasse zeigt, daß gegenüber den Diolen 9 ein Wasserverlust stattgefunden hat. Die wichtigste Fragmentierung ist die einer tert-Butylgruppe.
Die Verbindung 28 könnte im Massenspektrometer einer Retro-Diels-Alder-Reaktion unterliegen [88] (vgl.Schema 39), jedoch finden sich keine relativen Massen der entsprechenden Bruchstücke (Dehydrobenzol und Furan).

Schema 39: Mögliche Reaktion eines 1,4-Oxids 28 im Massenspektrometer



28 Dehydrobenzol Furan

III 2.2 IR-Spektrum

Im IR-Spektrum findet sich erwartungsgemäß kein Signal für eine Carbonyl- oder Hydroxy-Gruppe.
Bei 10 erwartet man [29] für die olefinische Doppelbindung eine durch Konjugation mit dem Oxiranring erniedrigte Frequenz um 1600 cm^{-1}, sowie Signale für den Oxiranring selbst bei 1270 und 840 cm^{-1}. Die IR-Spektren weisen die entsprechenden Signale auf, jedoch ist damit keine signifikante Unterscheidung zu den anderen Isomeren möglich.

III 2.3 ^{1}H-NMR-Spektrum

Das Signal des olefinischen Protons am C-4 liegt bei 6.6 ppm, was bei allen Strukturen zutreffen könnte. Auffällig ist dagegen die Absorption der tert-Butylgruppe bei 0.9 ppm - ein deutlicher Hinweis auf einen sp^3-hybridisierten Kohlenstoff, mithin auf die Struktur 10. Nicht ganz auszuschließen, wenn auch unwahrscheinlich, ist die Struktur 28, da die tert-Butylgruppe am C-2 durch die Nähe zur Ringmitte des Arylsubstituenten am C-1 eine Hochfeldverschiebung erfahren könnte.

III 2.4 ^{13}C-NMR-Spektrum

Eine endgültige Sicherheit wird durch die Signallage der Epoxidkohlenstoffatome C-1 und C-2 (70 und 72 ppm) gewonnen. Nach ausführlichen Untersuchungen von Warrener et al [89] liegen die ^{13}C-NMR-Signale von 1,4-Oxiden nämlich weiter tieffeldverschoben, zwischen 80 und 95 ppm; die von 1,2 Oxiden dagegen grundsätzlich im Bereich 40 - 75 ppm. Auch eine Oxepinstruktur läßt sich damit ausschließen: Die entsprechenden Signale müßten hier im Bereich 110 - 170 ppm liegen [3,90]. Nach Warrener [89] ist nur ein einziges 1,2-Oxid in der Literatur genannt, dessen Signale außerhalb des Bereiches 40 - 75 ppm liegen. Dies ist ein Wert von 83 ppm bei einem Sesquiterpenlacton [91], der aber überhaupt nicht zu den anderen Vergleichsverbindungen der betreffenden Veröffentlichungen paßt und offensichtlich falsch zugeordnet ist.

III 2.5 Die Reaktionen der Verbindungen 10

Auch die Reaktivität der Verbindungen 10 bestätigt die getroffene Zuordnung und widerspricht der Struktur 28.
Die 1,4-Oxide sind gegen Säurespuren stabil, mit Überschuß an Säure erfolgt eine Umlagerung, vorzugsweise zu Phenolen, bzw. Naphtholen [92]. Die vorliegenden Verbindungen sind dagegen so säurelabil , daß sie schon mit Spuren von HCl im NMR-Lösungsmittel $CDCl_3$ zu den Benzocyclohexadienonen 11 reagieren.

III 2.6 Zusammenfassung der Strukturermittlungen

Bei der Festlegung der Struktur können die Oxepine 27 und 29 als erstes ausgeschlossen werden. Durch Aufhebung der Aromatizität des ankondensierten Ringes erscheint die Struktur im Falle der Oxepine 27 schon vom theoretischen Standpunkt aus ungünstig. Eine Bestätigung erfolgt durch das ^{13}C-NMR-Spektrum, da Werte um 70 ppm (aliphatische C-Atome) nicht mit einem Oxepin zu vereinbaren sind. Schwieriger ist die Entscheidung zwischen dem 1,2-Oxid 10 und dem 1,4-Oxid 28 . IR- und ^{1}H-NMR-Spektrum stehen mit beiden Strukturen im Einklang. Das MS-Spektrum spricht gegen das 1,4-Oxid,

da keine Retro-Diels-Alder-Reaktionsprodukte nachzuweisen sind. Letzte Sicherheit bietet das ^{13}C-NMR-Spektrum: Die ^{13}C-NMR-Verschiebungen der zwei aliphatischen Ring-C-Atome sind nur mit der Struktur eines 1,2-Oxids vereinbar.
Auch die Reaktivität weist auf ein 1,2-Oxid hin. Mit geringsten Spuren von Säure erfolgt eine Umwandlung zum Cyclohexadienon und weiter zum Naphthol, während ein 1,4-Oxid stabiler sein sollte.

III 3 Zusammenfassung

Bei 1,2-Arenoxiden wird das Auftreten eines Gleichgewichts zwischen Oxid- und Oxepinformen beobachtet [80,81]. Je nach strukturellen Voraussetzungen kann dieses Gleichgewicht ganz auf der Seite des Oxepins [83] oder des Oxids [82,84] liegen. Die vorliegenden Untersuchungen über die säurekatalysierte Umwandlung der 1,4-Dihydroxy-1,4-dihydronaphthaline 9 haben gezeigt, daß die entstehenden, an der Epoxidbindung hochsubstituierten 1,2-Naphthalinoxide nur in der Oxidform vorliegen.
Die Darstellung der Diole 9 erfolgt durch Addition metallorganischer Verbindungen an die Chinone 3 oder die Chinole 4 .
Unter Säurekatalyse und Abspaltung von Wasser entstehen die säurenlabilen, leicht zersetzlichen 1,2-Naphthalinoxide 10. Durch ^{13}C-NMR-Untersuchungen kann die Struktur eines Oxepins 27 oder 29 ausgeschlossen werden [3,90]. Die vorliegenden spektroskopischen Daten [89] rechtfertigen es auch, die Struktur eines 1,4-Oxids auszuschließen. Unterstützt wird dies durch das Massenspektrum (in dem nicht das Auftreten der Retro-Diels-Alder-Reaktionsprodukte beobachtet wird) und das ^{1}H-NMR-Spektrum (hier im besonderen durch die Signallage der 2-tert-Butylgruppe, die auf einen sp^3-hybridisierten Kohlenstoff hinweist, mithin auf die Struktur 10).

Auch die Reaktivität der Verbindungen 10 gibt Hinweise auf die Struktur. Während 1,4-Oxide 28 gegen Säurespuren stabil sein sollten, sind die 1,2-Arenoxide 10 extrem säureempfindlich. Wie mittels ^{13}C-NMR-Spektroskopie verfolgt werden kann, erfolgt unter Säurekatalyse eine Umwandlung der Naphthalinoxide zu den Benzocyclohexadienonen 11 , aus denen durch Fragmentierung der tert-Butylgruppe die Naphthole 1 entstehen.

E ^{13}C-NMR-SPEKTREN

I Einleitung

Da für die untersuchten Chinole 4, Epoxy-p-chinole 7 und die o-Chinolhydroperoxide 15 sowie p-Chinolhydroperoxide 16 wenig Vergleichsmaterial vorliegt, ist eine Zuordnung insbesondere im Aromatenbereich schwierig. Unter Zuhilfenahme der ^{13}C-NMR-Spektren von p-Chinonen 3, Chinonepoxiden 6 und o-Chinonen 19 war es jedoch möglich, durch vergleichende Betrachtungen eine Zuordnung zu treffen. Mit Hilfe der gekoppelten Spektren konnten bis auf wenige Ausnahmen auch eng beieinanderliegende Signale zugeordnet werden. Die Verschiebungen der oben genannten Verbindungen sind in Tabelle 11 wiedergegeben.
Die Bezifferung wurde zum besseren Vergleich einheitlich gewählt.

II ^{13}C-NMR-Spektren

II 1 ^{13}C-NMR-Spektren der Chinone 3c,d

Bei den Chinonen 3 kann man im ^{13}C-NMR-Spektrum vier Signalgruppen unterscheiden. C-1 und C-4 liegen im Carbonylbereich; C-2 und C-3 im olefinischen Bereich.Die Kohlenstoffatome C-5 bis C-10 weisen die für aromatische Kohlenwasserstoffe typische Werte auf, während C-11 bis C-14 aliphatischen C-Atomen entsprechen.
C-11 bis C-14 lassen sich durch Vergleiche monosubstituierter/disubstituierter Verbindungen festlegen. Durch direkte Kopplung des C-12 mit den drei H-Atomen entsteht ein Quartett($^{1}J_{CH}$C-12/H-12=127 Hz (3c) und 128 Hz (3d)), wobei jedes der vier Signale noch in ein Septett ($^{3}J_{CH}$C-12/H-12' = 4 Hz) aufgespalten wird.

belle 11: ^{13}C-NMR-Spektren von Chinonen und chinoliden Verbindungen der Naphthalinreihe

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
184.8	158.2	133.1	185.7	125.5	133.6	133.7	126.8	133.6	131.5	35.7
184.8	158.3	133.8	186.2	122.4	157.3	130.8	127.0	131.4	131.4	35.6
191.6	68.5	59.4	192.3	123.0	158.5	132.4	128.2	132.2	131.8	33.2
178.9	180.6	130.4	157.1	127.0^{+}	159.3	127.2^{+}	127.4^{+}	134.6	129.1	-
184.8	156.4	145.5	72.3	124.1	156.4	125.4	126.5	145.5	128.9	35.1
184.8	158.5	145.9	71.9	124.0	156.2	125.4	126.6	142.8	128.8	35.1
193.3	67.1	64.1	73.7	123.3	158.0	125.8	127.2	142.3^{+}	128.1	32.3
192.7	68.5	64.1	73.7	124.6^{x}	158.8	126.0^{x}	126.7^{x}	143.4	130.3	-
200.7	93.4	137.5^{x}	138.9^{x}	123.8	158.3	126.5	128.9^{+}	133.9^{x}	129.9^{x}	41.0
185.1	146.7	145.2	83.8	124.9	156.5	126.4^{x}	128.8^{x}	142.4^{+}	131.7^{x}	35.6

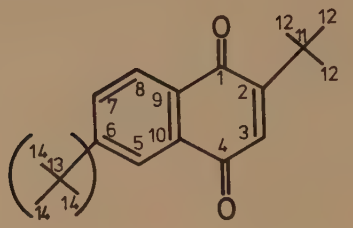
C-12	C-13	C-14	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'
29.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29.5	35.4	31.0	-	-	-	-	-	-	-
26.3	35.8	31.0	-	-	-	-	-	-	-
-	35.5	30.6	136.4	128.0	128.5	129.6	128.5	128.0	-
29.2	34.6	31.0	143.4	125.4	128.4	127.2	128.4	125.4	-
29.2	34.4	30.9	135.4	126.6	113.7	145.7	113.7	126.6	55.0
25.9	35.3	31.0	142.5^{+}	125.3	128.6	127.7	128.6	125.3	-
-	35.5	31.0	137.4^{x}	125.4^{x}	129.0^{x}	138.6	129.0^{x}	125.4^{x}	21.1^{+z}
25.5	35.4	31.0	141.5^{x}	125.2	128.4^{+}	128.0	128.4	125.2	-
29.6	35.5	31.2	143.7^{+}	126.8	129.4	127.2^{x}	129.4	126.8	-

^{z}C-1'': 139.4^{x} C-2'': 127.5^{x} C-3'':129.5^{x} C-4'': 138.6 C-7'':21.3^{+}

$^{+}$miteinander vertauschbar

^{x}nur vorläufige Zuordnung

Bezifferung des Ringskeletts der Chinone 3



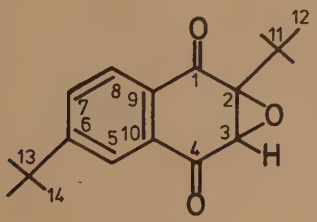
Gleiches trifft für C-14 beim Chinon 3d zu.($^{1}J_{CH}$C-14/H-14 = 127Hz; $^{3}J_{CH}$C-14/H-14' = 4 Hz).
C-1 und C-4 absorbieren im typischen Carbonylbereich und sind in ihrer Signallage den entsprechenden Atomen des unsubstituierten Naphthochinons (184.7 ppm) vergleichbar [29]. Die Zuordnung im einzelnen kann nur mit Hilfe des gekoppelten Spektrums erfolgen. C-1 ergibt ein Doppelduplett durch Kopplung mit H-3 und H-8, während man bei C-4 nur ein Duplett ($^{3}J_{CH}$C-4/H-5 = 3 Hz(3c); = 4 Hz(3d)) beobachtet, weil die ortho-Kopplung zu H-3 klein ist [2,93]. Der Unterschied der Kopplungskonstanten $^{3}J_{CH}$C-1/H-3 = 11 Hz (3c) und 10 Hz (3d) gegenüber $^{3}J_{CH}$C-1/H-8 = 4 Hz (3c) und 3 Hz (3d) ist durch die räumliche Anordnung (dihedraler Winkel verschieden groß) erklärbar [94].

Die tert-Butylgruppe an C-2 bewirkt gegenüber der unsubstituierten Verbindung (138.5 ppm[29]) eine Tieffeldverschiebung bei C-2 und eine Hochfeldverschiebung bei C-3.
Im gekoppelten Spektrum ergibt C-2 ein Multiplett, während das Signal von C-3 in ein Duplett aufspaltet($^{1}J_{CH}$C-3/H-3 = 163 Hz bei 3c und 3d)

Die Signale von C-5 und C-7 erfahren bei dem 6-tert-butylsubstituierten Chinon 3d gegenüber 3c eine Hochfeldverschiebung, wie sie aufgrund der Verschiebungsregeln [29] zu erwarten ist. Im gekoppelten Spektrum ergeben beide ein Doppelduplett durch direkte Kopplung, verbunden mit einer meta-Kopplung ($^{1}J_{CH}$C-5/H-5 = 168 Hz (3c) und 161 Hz (3d), $^{3}J_{CH}$C-5/H-7 = 6 Hz(3d) sowie $^{1}J_{CH}$C-7/H-7 = 163 Hz(3c) und 160 Hz (3d), $^{3}J_{CH}$C-7/H-5 = 7 Hz(3d).
Aufgrund eines Wertes von 131.8 ppm für C-9 und C-10 beim unsubstituierten Naphthochinon und der entsprechenden Verschiebungsre-

gel für die 6-tert-Butylgruppe [29] kann man die Werte 131.5(3c), bzw. 131.4 (3d) dem Kohlenstoff C-10 zuordnen.
Für C-9 findet man im Falle des Chinons 3d einen Wert von 131.4 ppm. Offensichtlich wird hier die durch die 6-tert-Butylgruppe verursachte Hochfeldverschiebung (≈ 3.1 ppm) durch eine Tieffeldverschiebung (2.7 ppm) der 2-tert-Butylgruppe kompensiert. Tatsächlich findet man beim monosubstituierten Chinon 3c auch eine entsprechende Tieffeldverschiebung.
C-6 führt bei 3d zu einem Multiplett, bei dem unsubstituierten Chinon 3c zu einem Duplett($^1J_{CH}$C-6/H-6 = 163 Hz).
Das übriggebliebene Signal kann C-8 zugeordnet werden. Durch direkte Kopplung entsteht ein Duplett.

II 2 Das ^{13}C-NMR-Spektrum des p-Chinonepoxids 6d

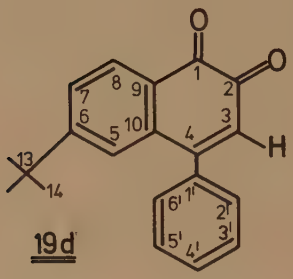


6d

Die Zuordnung erfolgt analog zu den Chinonen 3c,d. Unterschiede ergeben sich durch den Epoxidring bei C-2 (68.5 ppm) und C-3 (59.4 ppm), die nun im aliphatischen Bereich absorbieren ($^1J_{CH}$C-3/H-3 = 187 Hz).
Bei den Carbonyl-C-Atomen ist eine Tieffeldverschiebung zu beobachten, bei C-1 liegt ein Singulett vor, da keine Kopplung über den Epoxidring erfolgt und die Kopplung mit H-8 hier nicht beobachtbar ist(J = 3 Hz). C-4 führt durch Kopplung mit H-3 und H-5 zu einem Triplett (J = 3 Hz). Auch die Kopplungskonstanten der restlichen C-Atome sind durchweg mit den entsprechenden bei den Chinonen 3 zu vergleichen:

C-5: $^1J_{CH}$C-5/H-5 = 162 Hz und $^3J_{CH}$C-5/H-7 = 3 Hz
C-7: $^1J_{CH}$C-7/H-7 = 160 Hz und $^3J_{CH}$C-7/H-5 = 7 Hz
C-8: $^1J_{CH}$C-8/H-8 : 160 Hz

II 3 ^{13}C-NMR-Spektrum des o-Chinons 19d



19d

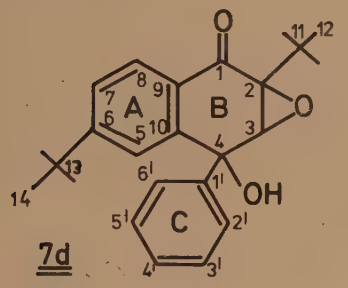
(aus Analogiegründen sind die Ziffern 11, 12 übersprungen)

Die Zuordnung der Verschiebungen ist bei dieser Verbindung erschwert, da sie sich stark von den anderen untersuchten unterscheidet.
Zum Vergleich wurde deshalb noch das von Schneider beschriebene monocyclische 4-Methoxy-o-chinon herangezogen [95]. Ein sichtbarer Unterschied zu den p-Chinonen besteht vor allem in den Verschiebungswerten von C-1 bis C-5 und C-8.
Die Carbonyl-Signale lassen sich durch das gekoppelte Spektrum unterscheiden. Das Signal bei 178.9 ppm wird durch Kopplung mit den H-Atomen H-3 und H-8 zu einem Triplett aufgespalten (J = 5 Hz), ist also C-1 zuzuordnen, wohingegen C-2 ein Singulett verursacht.

Auch C-3/C-4 lassen sich durch ihr Verhalten im gekoppelten Spektrum unterscheiden: C-3 durch seine direkte Kopplung mit H-3 ($^{1}J_{CH}$C-3/H-3 = 165 Hz) und C-4 durch seine meta- Kopplung ($^{3}J_{CH}$C-4/H-5 = 3 Hz). C-9 und C-10 wurden durch Vergleich mit der Schneider'schen Verbindung zugeordnet.

II 4 Die ^{13}C-NMR-Spektren der Epoxy-p-chinole 7d,7f

II 4.1 Das ^{13}C-NMR-Spektrum des Epoxychinols 7d



7d

as Spektrum zeigt unter Breitbandentkopplung insgesamt 18 Linien, ie den 24 Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können. Dabei dien als Vergleich die Spektren der Verbindungen 3c,d (Chinone), d,e (Chinole) und ein monocyclisches Epoxy-p-Chinol [43].

ie Kohlenstoffatome C-5,C-7, C-8 und C-10 des Ringes A und diejeigen des phenylsubstituierten Ringes C weisen in ihrer chemischen erschiebung keine großen Unterschiede auf. Eine Zuordnung kann jedoch durch Vergleich der chinoliden Verbindungen 4d,e und 15d, 16d etroffen werden. Zieht man die Chinone 3c,d in diese Betrachtung it ein, kommt man zu folgender Zuordnung der Teilstrukturen A und in der Verbindung 7d:

as Kohlenstoffatom C-6 absorbiert bei 158.0 ppm, bedingt durch ie starke Tieffeldverschiebung bei tert-Butylsubstitution. Aus dem oll gekoppelt aufgenommenen Spektrum lassen sich C-5 und C-7 aufrund der großen $^{1}J_{CH}$- sowie der kleinen $^{3}J_{CH}$-Kopplung erkennen. ach Vergleich mit den übrigen Verbindungen absorbiert C-5 bei 23.3 ppm und C-7 bei 125.8 ppm ($^{1}J_{CH}$C-5/H-5 = 159 Hz und $^{3}J_{CH}$C-5/-6 = 6 Hz sowie $^{1}J_{CH}$C-7/H-7 = 159 Hz und $^{3}J_{CH}$C-7/H-5 = 7 Hz).

Das Kohlenstoffatom C-8 zeigt nur Kopplung mit H-8 ($^1J_{CH}$C-8/H-8 = 163 Hz) und läßt sich daher dem Signal bei 127.2 ppm zuordnen. Die drei quartären Kohlenstoffatome C-10, C-9 und C-1' absorbieren in dem aromatischen Verschiebungsbereich und können nur auf Grund des gekoppelten Spektrums unterschieden werden. Dabei gehört das Signal bei 128.1 ppm zu C-10; die Entscheidung zwischen den Signalen bei 142.3 ppm bzw. 142.5 ppm für C-9 und C-1' muß offenbleiben.

Durch die Signalintensität, durch ihre charakteristischen Aufspaltungen im gekoppelten Spektrum und besonders durch den Vergleich der chemischen Verschiebungen bei 4d,e sind die Atompaare C-2'/C-6' bzw. C-3'/C-5' eindeutig zuzuordnen (C-3' bzw. C-5': $^1J_{CH}$C-3'/H-3' = 159 Hz und ^2J C-3'/H-4' = 6 Hz; C-2' bzw. C-6': $^1J_{CH}$C-2'/H-2' = 159 Hz).

Das Signal bei 127.7 ppm schließlich gehört gemäß der Aufspaltung in ein Duplett zum Kohlenstoffatom C-4' ($^1J_{CH}$C-4'/H-4' = 160 Hz). Die Tripletts werden nicht mehr aufgelöst.

Durch die vollständige Zuordnung der Molekülteile A und C darf der Schluß gezogen werden, daß das Epoxychinol bei der Oxygenierung des Naphthols 1d in diesen Teilen nicht verändert worden ist. Die Zuordnung spielt allerdings keine Rolle für die Entscheidung zwischen den Strukturvorschlägen 7d (Epoxy-para-chinol) und 13 (Epoxy-ortho-chinol). In diesem Zusammenhang sind lediglich die Absorptionen der Kohlenstoffatome im chinoliden Teil B des Moleküls und der tert-Butylgruppe wichtig: Aufgrund eines umfangreichen Vergleichsmaterials liegen die Verschiebungswerte für die Carbonylgruppe in o-Chinol-Derivaten bei 200 ppm, in den p-Chinol-Isomeren bei 190 ppm [96]. Epoxychinole weisen zwar einen ähnlichen Effekt auf, die Differenz der Verschiebungswerte scheint jedoch kleiner zu sein und um die 3 ppm zu liegen [97]. Für 7d/13d läßt sich daher keine eindeutige Aussage ableiten ($\delta_{C=O}$ = 193.3 ppm).

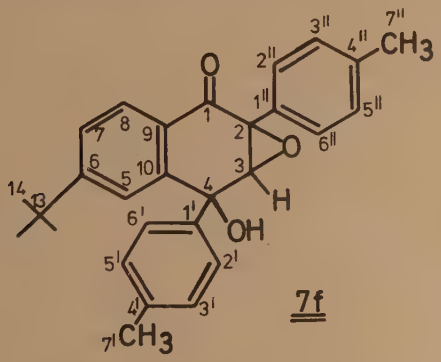
Im gekoppelten Spektrum findet man für C-1 ein Duplett ($^3J_{CH}$C-1/H-8 = 3 Hz). Für 13d erwartet man nach Erfahrungen mit monocyclischen Systemen eine beobachtbare Kopplung mindestens mit den Protonen H-8 und H-3 und damit ein kompliziertes Aufspaltungsmuster. Für den Strukturvorschlag 7d spricht das durch Fernkopplung mit H-8 entstandene Duplett bei C-1, wobei die Kopplung des sp^2-hybridisierten Carbonylkohlenstoffs über den Oxiranring mit H-3 - wie erwartet - nicht beobachtet werden kann.

Bei eingehender Analyse des ^{13}C-NMR-Spektrums ergeben sich zwei weitere Hinweise, die eine Epoxy-p-chinolstruktur 7d favorisieren:

1) Nach Erfahrungen mit monocyclischen Epoxy-ortho-chinolen [43] erwartet man für C-2 einen Verschiebungswert von etwa 80 ppm, der beim Strukturvorschlag 13d zu beobachten sein müßte. Kohlenstoffatom C-3 sollte dann bei etwa 64 ppm und C-4 bei etwa 58 ppm absorbieren. Die Werte für C-2, C-3 und C-4 (67.1, 64.1 und 73.7 ppm) stimmen aber wesentlich besser mit den für Epoxy-p-chinole zu erwartenden Verschiebungen überein.
   Für C-3 findet man ein Duplett ($^{1}J_{CH}$C-3/H-3 = 183 Hz).
2) Die Signale der 6-tert-Butylgruppe können durch Vergleich mit 7c,7d,8d,8e,15d und 16d ermittelt werden. Das verbleibende Signalpaar bei 35.3 ppm und 31.0 ppm entspricht einer tert-Butylgruppe am Oxiranring [97].

Beide Hinweise basieren auf Ausagen, die am monocyclischen Cyclohexenonepoxidgerüst abgeleitet wurden und können nicht von vornherein auf das Naphthosystem übertragen werden.
Die endgültige Bestätigung des Strukturvorschlags 7d erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse [45].

II 4.2 Das ^{13}C-NMR-Spektrum des Epoxy-chinols 7f

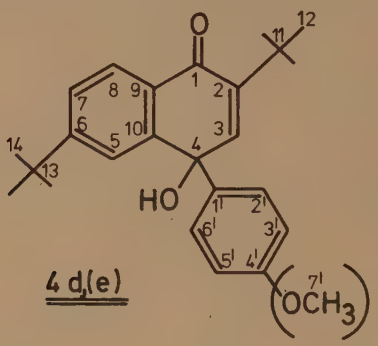


7f

Beim Epoxy-p-chinol 7f ist eine durchgehende Zuordnung erschwert, da nun in dem engen Verschiebungsbereich von 123-132 ppm auch noch die C-Atome des 2-Tolylsubstituenten absorbieren. Durch Vergleich mit 7d und unter Berücksichtigung der Signalintensitäten der C-Atome der Tolylsubsituenten können jedoch die meisten Signale zuverlässig zugeordnet werden. Eine Unterscheidung zwischen den Absorptionen

der Tolylsubstituenten kann jedoch nur eine vorläufige sein. Interessant sind die Unterschiede in den Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-1 bis C-4, verglichen mit dem 2-tert-butylsubstituierten Epoxychinol 7d. Während die C-Atome C-3 (64.1 ppm) und C-4 (73.7 ppm) dieselbe Signalverschiebung aufweisen, weisen C-1 (192.7 ppm gegen 193.3 ppm) und C-2 (68.5 gegen 67.1 ppm) geringfügige Differenzen auf, die den Einfluß des veränderten Substituenten widerspiegeln.

II 5 Die ^{13}C-NMR-Spektren der Chinole 4d,e



4 d,(e)

Das Signal bei 184.8 ppm fällt in den Carbonylbereich und ist eindeutig dem C-1 zuzuordnen. Im gekoppelten Spektrum entsteht ein Doppelduplett, wobei die peri-Kopplung mit H-8 gerade noch erkennbar ist (4d: $^{3}J_{CH}$C-1/H-3 = 9 Hz, $^{3}J_{CH}$C-1/H-8 = 3 Hz ; 4e : $^{3}J_{CH}$C-1/H-3 = 9 Hz, $^{3}J_{CH}$C-1/H-8 = 2 Hz).

Leicht zuordnen lassen sich durch Vergleich mit den entsprechenden monocyclischen Verbindungen [2] die Kohlenstoffatome C-2 und C-6, die im gekoppelten Spektrum jeweils ein Multiplett ergeben. Das Signal des Kohlenstoffatoms C-4 muß im aliphatischen Bereich erscheinen; das einzig dafür in Frage kommende Signal liegt bei 72.3 ppm (4d), bzw. 71.9 ppm (4e). C-3 läßt sich wiederum durch Vergleich mit monocyclischen Verbindungen [2] und aufgrund des gekoppelten Spektrums zuordnen. ($^{1}J_{CH}$C-3/H-3 = 160 Hz).
Die Zuordnung von C-11 bis C-14 steht im Einklang mit den entsprechenden Signalen der Chinone 3 und Epoxychinole 7. Die Signale von C-12 und C-14 werden durch Kopplung mit den α-ständigen Protonen jeweils zu einem Quartett aufgespalten, dessen Signale durch

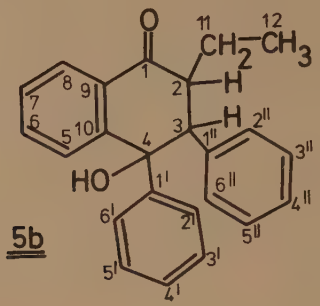
Kopplung mit den vicinalen Protonen in ein Septett ($^1J_{CH}$C-12/H-12 = 124 Hz (4d) und 126 Hz (4e), $^1J_{CH}$C-14/H-14 = 123 Hz (4d) und 126 Hz (4e) ; $^3J_{CH}$ = 4 Hz).

C-2' und C-3' lassen sich durch Signalintensität und Kopplungsmuster zuordnen (4d: $^1J_{CH}$C-2'/H-2' = 149 Hz, $^1J_{CH}$C-3'/H-3' = 159 Hz; 4e: $^1J_{CH}$C-3'/H-3' = 160 Hz und $^3J_{CH}$C-3'/H-5' = 5Hz).
Die Zuordnung der restlichen Kohlenstoffatome erfolgt durch Vergleich mit den entsprechenden monocyclischen Verbindungen [2] und den Epoxychinolen 7. Erleichtert wird dies durch Zuhilfenahme des gekoppelten Spektrums. Die Signale von C-4'(bei 4d), C-5,C-7 und C-8 erfahren durch direkte Kopplung jeweils eine große Aufspaltung mit einer Kopplungskonstanten von 155 Hz bis 165 Hz(bei 4d: C-4' : $^1J_{CH}$C-4'/H-4' = 159 Hz und $^3J_{CH}$C-4'/H-2' und H-6' = 7 Hz(tr); C-5: $^1J_{CH}$C-5/H-5 = 155 Hz; C-7: $^1J_{CH}$C-7/H-7 = 165 Hz und $^3J_{CH}$C-7/H-5 = 3 Hz; C-8: $^1J_{CH}$C-8/H-8 = 162 Hz).
Bei dem Chinol 4e beobachtet man für die Methoxygruppe des 4-Anisylsubstituenten eine Absorption bei 55.0 ppm und bei der Kopplung mit den Methylprotonen ein Quartett ($^1J_{CH}$C-7'/H-7' = 144 Hz).

II 6 Die ^{13}C-NMR-Spektren des o-Chinolhydroperoxids 15d und des p-Chinolhydroperoxids 16d

Von beiden Chinolhydroperoxiden konnte kein befriedigendes gekoppeltes Spektrum erhalten werden, da die Verbindungen leicht zersetzlich sind.
Die Zuordnung erfolgt durch Vergleich mit den Koch'schen monocyclischen Verbindungen [44] sowie den Chinolen 4 und den Epoxy-chinolen 7. Nachhaltige Änderungen in den Verschiebungen treten erwartungsgemäß nur bei den C-Atomen C-1 bis C-4 sowie bei C-11 und C-12 auf. Das p- und das o-Isomere lassen sich klar durch Lage der Carbonylabsorption unterscheiden(ortho: 200.7 ppm, para:185.1 ppm).

II 7 Das ^{13}C-NMR-Spektrum des 1,2-1,4-Diadditonsprodukts 5b



5b

Die Zuordnung der Signale ist nur im aliphatischen Bereich sowie für die Carbonylgruppe möglich. Im aromatischen Bereich fallen die entsprechenden Kohlenstoffatome des Naphthalinringes sowie die der beiden Phenylsubstituenten zusammen - und das noch bei einem Isomerengemisch.

Die Carbonylgruppe des Isomeren "A" absorbiert bei 185.2 ppm gegenüber 199.9 ppm für das "B"-Isomere.
Die Signale der Kohlenstoffatome C-11 und C-12 der Ethylgruppe von "A" sind gegenüber "B" tieffeldverschoben("A":C-11: 22.15 ppm, C-12: 12.26 ppm; "B": 19.65 ppm bei C-11 und C-12 : 9.92 ppm).
Auch die Signale der übrigen C-Atome dieses Ringes liegen erwartungsgemäß im aliphatischen Bereich:C-4 (71.82 ppm) kann durch Vergleich mit den Chinolen 4 und den Epoxy-chinolen 7 zugeordnet werden.
C-2 (47.36) und C-3 (55.61) haben, vor allem durch die unterschiedlichen Substituenten bedingt, verschiedene Verschiebungswerte [29].

ZUSAMMENFASSUNG

Wegen der vielseitigen Verwendung der Naphthole ist es wichtig, den oxidativen Abbau dieser Verbindungen unter den verschiedensten Bedingungen zu untersuchen und die dabei entstehenden Produkte auf ihre chemische Reaktivität und biologische Wirksamkeit zu prüfen. Die vorliegende Arbeit leistet dazu einen Beitrag, sie ist im Zusammenhang mit den ausführlichen Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Prof.Rieker und Prof.Nishinaga über mechanistische und präparative Grundlagen der Phenoloxygenierung und Reaktivität der Chinolderivate zu sehen,aber auch in Verbindung mit den Forschungen über die chemische Carcinogenese der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe.

Um den Mechanismus der Naphtholoxygenierung aufzuklären und alle Zwischenprodukte isolieren zu können, sowie aus Gründen des Vergleichs mit der Phenoloxygenierung war es nötig, bei den Naphtholen 1 eine systematische Substituentenvariation durchzuführen. Die 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a - e wurden durch Reduktion der Chinole 4 dargestellt, diese wiederum durch 1,4-Addition metallorganischer Verbindungen an die Chinone 3 . Bei kleinen Substituenten in 2-Stellung kommt es dabei auch zur Bildung von 1,2-1,4-Diadditionsprodukten 5 .
Zur Unterdrückung der 1,2-Addition wurde erstmals die Methode der "Doppelbindungsblockierung" eingesetzt. Durch Epoxidierung der Chinone 3 zu den Chinonepoxiden 6 und anschließende Addition von Phenylmagnesiumbromid erfolgt die Bildung von Epoxy-p-chinolen 7 in hohen Ausbeuten. Diese lassen sich zu den Chinolen 4 reduzieren, jedoch muß diese Methode noch optimiert werden.
Aus der Mutterlauge konnten ferner die interessanten 1,4-1,4-Diadditionsprodukte, die Diolepoxide 8 isoliert werden.

Die 4-Methoxynaphthole 1h,i wurden in einer Eintopfreaktion durch Reduktion der Chinone 3 unter gleichzeitiger Veretherung dargestellt.

Die Synthese der Biarylnaphthole 1f,g erfolgte über die säurekatalysierte Umlagerung der Diole 9 mit anschließender Isobuten-Abspaltung. Durch Isolierung der hochempfindlichen Zwischenprodukte konnte gezeigt werden, daß diese Reaktion über die 1,2-disubstituierten 1,2-Arenoxide 10 und über die Benzocyclohexadienone 11 abläuft(vgl.Kap.D). Gleichzeitig wurde damit das Auftreten von Oxepinen 27 bzw. 29 und von 1,4-Oxiden 28 ausgeschlossen. Das Gleichgewicht Oxepin $\rightleftharpoons$ 1,2-Oxid liegt damit bei diesen Verbindungen ganz auf der Seite des 1,2-Oxids, wie es auch aus theoretischen Überlegungen zu erwarten war.
Die Oxygenierung der 2,4-disubstituierten Naphthole 1 verläuft ähnlich wie die Phenoloxygenierung. Je nach Reaktionsbedingungen und Substituenten lassen sich die Chinolhydroperoxide 15 und 16, die Epoxychinole 7 und die Indenone 14 isolieren(vgl.Kap.B). Der anfängliche Angriff von Disauerstoff erfolgt wahrscheinlich in ortho-Position, jedoch läßt sich diese Frage nicht mit Sicherheit beantworten, da o- und p-Chinolhydroperoxide miteinander im Gleichgewicht stehen. Beide Chinolhydroperoxide lagern sich unter Oxygenierungsbedingungen in die Epoxy-p-Chinole 7 um, wobei als Zwischenprodukt ein Dioxetan postuliert wird.
Bei Naphtholen mit Arylresten in 2-Stellung können die Epoxy-p-chinole unter extremen Bedingungen zu den Indenonen 14 weiterreagieren.

Die Oxygenierungen lassen sich auch mit "natürlicher Luft"(statt reinem Sauerstoff) durchführen. Es ergibt sich dieselbe Produktzusammenstellung mit leicht veränderten Ausbeuten - offensichtlich bedingt durch die längere Reaktionsdauer.

Mehrere Versuche, die zu 7 isomeren Epoxy-ortho-chinole 13 darzustellen, scheiterten. Im Zuge dieser Bemühungen wurden die Verbindungen 21 durch Addition von tert-Butylhydroperoxid an die o-Chinone 19 abgefangen.

Chinolderivate waren als Ausgangsstoffe zur Synthese der Naphthole, als Abbauprodukte bei der Oxygenierung und als Gegenstand von Vergleichssynthesen von besonderem Interesse(vgl.Kap.C).
Durch Addition von H_2O_2 an die Naphthole 1 wurden die isomeren Chinolhydroperoxide 15 und 16 dargestellt, durch Addition von tert-Butylhydroperoxid die Peroxy-Ether 22d und 23d .

Das Verhalten der p-Chinolderivate unter Säurekatalyse ist stark substituentenabhängig.

Bei den 2-tert-butylsubsituierten Chinolen 4 und beim Peroxid 22d erfolgt die Protonierung der Hydroxygruppe (4), bzw. beim ringnahen Sauerstoff der Peroxidbindung (22d). Durch Abspaltung von Wasser (4) bzw. tert-Butylhydroperoxid (22d) entsteht jeweils ein Kation.

Mit katalytischen Mengen an Säure und H_2O_2 als Nucleophil bilden sich aus 4 die Chinolhydroperoxide 16 , aus dem Peroxid 22d mit Trifluoressigsäure das o-Trifluoracetat 25.
Mit Überschuß an Säure und H_2O_2 als Nucleophil entstehen die o-Chinole 17, die unter Fragmentierung der tert-Butylgruppe in die Brenzcatechine 18 übergehen. Die Brenzcatechine werden von noch anwesenden Napthoxenium-Kationen zu den o-Chinonen 19 oxidiert, wobei die Kationen zu den Naphtholen 1 reduziert werden.

Bei den p-Chinolhydroperoxiden 16 bildet sich nach Protonierung am ringentfernten Sauerstoff und heterolytischer Abspaltung von Wasser das Chinoxy-Kation C. Unter Wanderung des Arylrestes an den kationischen Sauerstoff und Wasseranlagerung entstehen die Halbacetate 26, die unter Abspaltung von Phenol in die p-Chinone 3 übergehen.

Da für die untersuchten Naphthalinderivate wenig ^{13}C-NMR-Vergleichsdaten vorlagen, wurden die ^{13}C-NMR-Spektren der zentralen Verbindungen gemeinsam interpretiert, so daß eine weitgehende Zuordnung nun möglich war. Im Falle des Epoxy-p-chinols 7d wurde die Struktur zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert.

Biologische Kurzzeittests zeigten, daß das Naphthol 1d und dessen Abbauprodukte, die Chinolhydroperoxide 15d und 16d, sowie das Epoxychinol 7d keine Tumor- oder Anti-Tumoraktivität aufweisen.
Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen zur Carcinogenese durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe.

G EXPERIMENTELLER TEIL

I Allgemeines

Soweit möglich, erfolgt die Beschreibung der Experimente kapitelweise, innerhalb eines Kapitels nach der Bezifferung der jeweiligen Produkte im theoretischen Teil
Die Ausbeuten beziehen sich, mit wenigen Ausnahmen, auf die gereinigten Substanzen; zu den Reinigungsprozeduren wurden frisch destillierte Lösungsmittel verwendet (Petrolether im Bereich 60 - 90 °C, im folgendenoft als PE abgekürzt). Die Schmelzpunktangaben (Apparatur nach Tottoli) sind nicht korrigiert, Elementaranalysen stammen aus dem mikroanalytischen Labor der Chemischen Institute der Universität Tübingen.

Massenspektrometrie: MS 9 (AEI), Varian MAT 711
Einlaßtemperatur 200 - 250 °C
Ionisierungsenergie 70 eV.
Angegeben wird die relative Masse m/e, dahinter die Intensität in %.

IR-Spektroskopie: IR-Spektrometer: Perkin-Elmer 21, in KBr-Preßlingen (bei Abweichungen ist das Lösungsmittel jeweils angegeben).
Angegeben wird die Wellenzahl in cm^{-1}.

NMR-Spektroskopie: WP 80, HFX 90, WH 90, allesamt Geräte der Firma Bruker;
A 60 und EM 360 Spektrometer der Firma Varian.
Angegeben wird δ in ppm gegen Tetramethylsilan als innerem Standard.

Chromatographie: Für analytische Zwecke wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien (Merck, Fluoreszenzindikator, 253 nm) benutzt. Zur präparativen Schichtchromatographie dienten selbstgegossene Platten der Schichtdicke 1 mm (Kieselgel, Macherey & Nagel PUV $_{254}$). Säulenchromatographisch wurde über Kieselgel 60 (70 - 230 mesh) und Aluminiumoxid (neutral) der Aktivität 1

(beides von Macherey & Nagel) getrennt. Als Laufmittel diente - soweit nicht anders vermerkt - ein Petrolether- Ether - Aceton-Gemisch= 28:4:1.

II Experimente zu Kapitel A (Darstellung der Naphthole)

II 1 Darstellung der 2-Alkyl-4-aryl-naphthole 1a-e

II 1.1 Darstellung der p-Chinole 4 durch Addition von Arylmagnesiumbromiden an die Chinone 3 (Nebenprodukt 5)

Aus 1.1 g (7 mmol) Brombenzol und 0.17 g (7 mmol) Magnesium wird in 20 ml abs.Ether die Grignard-Verbindung dargestellt und diese dann im N_2-Strom in einen Tropftrichter filtriert.
Im Kolben werden nun 1.0 g (4.7 mmol) Naphtho-chinon 3 in 20 ml abs. Ether gelöst. Dazu läßt man innerhalb von 20 min die Grignard-Verbindung zutropfen.
Das eisgekühlte Gemisch wird mit gesättigter NH_4Cl-Lösung hydrolysiert, anschließend ausgeethert. Nach Abziehen des Ethers bleibt ein Öl zurück, das auf Kieselgel (MN 60,0.063 - 0.200 mm/70 - 230 mesh ASTM der Firma Macherey, Nagel und Co) getrennt wird oder durch einfaches Umkristallisieren das gewünschte Produkt ergibt.
Die spektroskopischen Daten sind aus Tabelle 2 ersichtlich(S.9)
2-Methyl-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-1,4-dihydronaphthalin 4a .
Es entsteht ein Gemisch aus dem Edukt 3a, dem Chinol 4a (10%) und dem Diadditionsprodukt 5a (9%) sowie eine Vielzahl weiterer, nicht identifizierter Verbindungen, so daß eine Säulentrennung notwendig ist.
Chinol 4a: Schmp. 157 - 58 °C(aus PE 60/90).
5a: Schmp. 118°C (aus Petrolether 60/90).
4-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-3,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 5a: Schmp. 154°C (aus PE 60/90), leicht zersetzlich. - IR: 3430(OH), 3060 (CH_3), 1650 cm^{-1}(CO). - MS: 328 (0.1%,M^+); 326(0.1);310(5), 250(100).

2-Ethyl-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-1,4-dihydronaphthalin 4b:
Es entsteht ein Gemisch aus dem Edukt 3b, dem Chinol 4b (16%) und dem Diadditionsprodukt 5b (37%), so daß eine Säulentrennung notwendig ist.
4b: Schmp.159-160°C (aus PE 60/90). - $C_{18}H_{16}O_3$(264.3)
Ber.C 81.79 H 6.10
Gef.C 81.88 H 6.22

2-Ethyl-4-hydroxy-1-oxo-3,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 5b (5b ist ein Isomerengemisch: "A" : "B" = 2.5 : 1).
Schmp. 194-196°C (aus PE 60/90). - IR: 3450(OH), 3000(Ethyl), 1668 cm^{-1}(CO). - ^{1}H-NMR($CDCl_3$),"A"-Isomeres: 1.08 (t,J = 7.3 Hz, CH_3), 2.41 (q,J = 7.6 Hz, CH_2), 3.00(s.1H,OH), 3.64(s.2H,aliph.H), 6.68(m,14 H, arom.H)

"B"Isomeres: 0.76 (t,J = 7.3 Hz,CH_3); 2.39 (q,J = 7.6 Hz,CH_2), ansonsten wie "A". - MS: 324(3.5%), 210(100), M^+ nicht beobachtbar. - $C_{24}H_{22}O_2$ (342.4)
Ber. C 84.18 H 6.48
Gef. C 84.31 H 6.59

2-tert-Butyl-1,4.dihydro-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-naphthalin 4c:
Nach Säulentrennung und Umkristallisieren erhält man farblose nadelförmige Kristalle (59%).
Schmp. 130-131°C - $C_{20}H_{20}O_2$(292.4)
Ber. C 82.16 H 6.89
Gef. C 82.29 H 6.99

2,6-Di-tert-butyl-1,4-dihydro-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-naphthalin 4d:
Schmp. 163 - 65 °C - $C_{24}H_{28}O_2$(348.5)
Ber. C 79.01 H 7.74
Gef. C.79.24 H 7.68

Durch Umkristallisieren aus Petrolether 60/90 erhält man farblose Kristalle (78%).

2,6-Di-tert-butyl-1,4-dihydro-4-hydroxy-1-oxo-4-(4 -methoxyphenyl)-naphthalin 4e

Durch Umkristallieren aus PE 60/90 erhält man farblose Kristalle(70%)

Schmp.176-77°C. - $C_{25}H_{30}O_3$(378.5)
Ber.C 79.33 H 7.99
Gef.C 79.51 H 8.18

2,6-Di-tert-butyl-1,4-dihydro-4-hydroxy-1-oxo-4-(4-methylphenyl)-naphthalin 4j

R^2 = 4-$CH_3C_6H_4$

Durch Umkristallieren aus PE 60/90 erhält man farblose Kristalle(65%).

Schmp. 163-65°C. - $C_{25}H_{30}O_2$(362.5)
Ber. C 82.83 H 8.34
Gef. C 82.67 H 8.43

IR: 3420 (OH), 2940(t-Bu),1640 cm^{-1}(CO)
MS: 362(21%,M^+), 346(11), 305(100)
NMR($CDCl_3$): 1.26(s,9H,t-Bu), 1.28(s,9H,t-Bu), 2.31(s,3H,CH_3)
2.64(s,1H,OH,D_2O-Austausch), 6.76(s,1H,olef.H),
7.03-8.10(m,11H, arom.H).

II 1.2 Darstellung des p-Chinols 4a mittels selektiver Carbonylmaskierung

1.96 g(11mmol) Menadion 3a werden mit 1.5 ml (12mmol) Trimethylsilylcyanid in 20 ml trockenem Acetonitril bei 0°C gerührt, wobei noch 10 mg Triphenylphosphin als Katalysator zugegeben werden. Nach 2 h wird das Lösungsmittel unter leichtem Erwärmen abrotiert. Das verbleibende Öl wird in 10 ml abs.Ether gelöst und bei -70°C zu 25 ml 0.9 N Phenyllithium-Lösung (ebenfalls abs.Ether) zugetropft. Nach halbstündigem Rühren läßt man das Gemisch aufwärmen, so daß es innerhalb von 2 h auf 0°C gelangt; danach wird mit 20 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung hydrolysiert.
Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird die organische noch zweimal mit 50 ml Aqua dest. gewaschen. Danach wird die Schutzgruppe mit 2 g Silberfluorid, gelöst in 100 ml (THF/H_2O(10:1)), abgespalten.

Nach 2 h Rühren wird aufgearbeitet und das entstandene Öl dünnschichtchromatographisch aufgetrennt.
Ausbeute: 29 % 4a .

II 1.3 Darstellung der Epoxy-p-chinone 6

Die Epoxy-p-chinone 6 werden nach der Methode von Moore [27] dargestellt:
1 mmol Chinon 3 wird in 2 ml Ethanol/Dioxan (1:1) gelöst, eisgekühlt und mit 1.1 mmol tert-Butylhydroperoxid sowie 4 Tropfen Triton-B-Lösung[x] versetzt. Nach einem Tag werden die Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mit 20 ml NaCl-Lösung, dann zweimal mit Aqua dest. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abrotieren des Ethers wird das verbleibende Öl in Ethanol umkristallisiert.

6a-c sind bereits in der Literatur beschrieben [25,26], die Identität wurde mittels IR-Spektrum und Schmelzpunkt festgestellt.

2,6-Di-tert-butyl-2,3-epoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 6d

Ausbeute: 80.5 %.
schwach gelbe Kristalle, Schmp. 76-77°C (aus PE 60/90). -
IR: 2950 (t-Bu), 1692 (CO) cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23(s,9H,2-t-Bu), 1.35 (s,9H, 6-t-Bu), 3.98(s,1H,H-3), 7.23-7.98(m,3H,arom.H).
MS: 286 (10%,M^+), 271(14), 270(18), 229(40),220(32),205(100). -
$C_{18}H_{22}O_3$ (286.4)

Ber. C. 75.49 H 7.74
Gef. C 75,69 H 7.86

II 1.4 Darstellung der Epoxy-p-chinole 7 (Nebenprodukte 8)

Allgemeine Vorschrift:
Aus 1.1 g PhBr und 0.17 g MG (jeweils 7 mmol) wird die Grignard-Verbindung dargestellt und zu 3.5 mmol 6 (gelöst in 20 ml Ether) zugetropft. Nach dem Aufarbeiten erhält man durch Umkristallisieren

x 40 proz. Lösung von Trimethylbenzylammoniumhydroxid in Ethanol

aus Petrolether 60/90 das Epoxy-p-chinol 7.
Nach Einengung der Mutterlauge und Trennung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie läßt sich weiteres Epoxychinol 7 sowie das Diolepoxid 8 gewinnen.

2,3-Epoxy-4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7a :

Ausbeute: 65 %

Schmp. 118-120°C. - $C_{17}H_{14}O_3$(266.3)
Ber. C 76.67 H 5.30
Gef. C 76.37 H 5.11
als Nebenprodukt lassen sich 5% 2,3-Epoxy-1,4-dihydroxy-2-methyl-1,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 8a isolieren
Schmp. 180-188°C (Zers.,Rotfärbung), leicht zersetzlich.

2,3-Epoxy-2-ethyl-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7b:
liegt als Öl vor(Isomerengemisch)
Ausbeute: 48 %

Schmp. ab 80°C Zers.Bläschenbildung.
Als Nebenprodukt lassen sich 5 %
2,3-Epoxy-2-ethyl-1,4-dihydroxy-1,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 8b isolieren; eine einmalige "Spitzenausbeute" von 28 % konnte nicht reproduziert werden.

Schmp.: ab 80°C Zersetzung und Bläschenbildung. - $C_{24}H_{22}O_3$(358.4)
Ber. C 80.42 H 6.19
Gef. C 80.65 H 6.38
- ^{1}H-NMR-(Aceton-d_6): 0.87(t,3H,CH_3,J=3.6 Hz); 2.83(s,2H,OH); 4.57(s,1H,H-3); 4.81(q,2H,CH_2,J=7.1 Hz), 6.78-8.38(m,14H,arom.H).

2,6-Di-tert-butyl-2,3-epoxy-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7d :

Ausbeute: 78.5 %

Schmp. 164-65°C(aus PE 60/90). - $C_{24}H_{28}O_3$(364.5)
Ber. C 79.09 H 7.74
Gef. C 79.25 H 7.78
als Nebenprodukt lassen sich 2 % 2,6-Di-tert-butyl-2,3-epoxy-1,4-

dihydroxy-1,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 8d als Öl isolieren.

II 1.5 Reduktion des Epoxychinols 7b

230 mg 7b (0.82 mmol) werden in 20 ml abs.Ether gelöst und mit 400 mg Triphenylphosphin versetzt. Bei Zugabe von 100 mg $AlCl_3$ tritt starke Erwärmung ein, so daß gekühlt werden muß.
Das Gemisch wird noch 24 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Eiswasser versetzt, mit Ether ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Es bilden sich mehrere Produkte, das Chinol 4b kann daraus mittels präparativer DC abgetrennt werden (Vergleichs-IR).
Ausbeute: 15 mg = 7 %.
Dieser Versuch muß noch optimiert werden.

II 1.6 Darstellung der Naphthole 1 durch Reduktion der Chinole 4

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der α-Naphthole 1a-e

1.0 g des entsprechenden p-Chinols 4 werden unter N_2 in Methanol gelöst. 0.5 g Zinkpulver wird zugegeben und unter gutem Rühren wird innerhalb von 2 h 10 ml konz. Salzsäure zugetropft. Nach weiteren 2 h Rühren wird das Gemisch ausgeethert und mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen.
Der Ether wird in der Kälte und im Vakuum entfernt.
Im Falle der Naphthole 1d,e wird vorsichtig aus Petrolether umkristallisiert; die Naphthole 1a-c können wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit nicht umkristallisiert werden.

2-Methyl-4-phenyl-naphthol-(1) 1a:

Ausbeute: 90 % . Liegt als Öl vor, ist leicht zersetzlich.

2-Ethyl-4-phenyl-naphthol-(1) 1b:
Ausbeute: 89 %, farblose Kristalle. - $C_{18}H_{16}O$ (248.3)
Ber. C 87.06 H 6.50
Gef. C 87.05 H 6.58

2-tert-Butyl-4-phenyl-naphthol-(1) 1c:

Ausbeute: 98 % - liegt als rotes Öl vor, sehr leicht zersetzlich.

2,6-Di-tert-butyl-4-phenyl-naphthol-(1) 1d:

Ausbeute: 94 %

Schmp. 137-138°C(Zers.). - $C_{24}H_{28}O$(332.5)
Ber. C 86.70 H 8.49
Gef. C 86.93 H 8.64

2,6-Di-tert-butyl-4-(4-methoxyphenyl)-naphthol-(1) (1e):

Ausbeute: 93 %

Schmp. 165-180°C(Zers.,Rotfärbung). -$C_{25}H_{30}O_2$(362.5)
Ber. C 82.83 H 8.34
Gef. C 82.58 H 8.49

II 2 Darstellung der Naphthole 1f,g

II 2.1 Darstellung der Diole 9f,g

1 mmol des betreffenden Chinols 4 wird in 10 ml abs. Ether gelöst, dazu werden 2.5 mmol $CH_3C_6H_4Li$ (in 10 ml Ether gelöst) zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion (Kontrolle mit analytischer DC erforderlich) wird mit NH_4Cl-Lösung hydrolysiert und die organische Phase mit NaCl-Lösung und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Petrolether (60/90) erhält man das gewünschte Diol.

2,6-Di-tert-butyl-1,4-di(4-methylphenyl)-1,4-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 9f und $9f^+$
Hier gelang es,die beiden Isomere zu isolieren.
9f: 160 mg(35 %); $9f^+$: 40 mg(9 %)

(9f): Schmp.: 175-78°C (aus PE 60/90)
IR: 3450 cm^{-1}(OH), 3040(t-Bu)
MS: 454(M^+,9 %), 436(8), 420(32), 405(11), 397(8), 380(100)
NMR (CS_2): 0.93(s,9H,t-Bu), 1.04(s,9H,t-Bu), 2.25(s,3H,CH),2.33(s,

3H,CH_3), 6.05 (s,1H,olef.H), 6.78-7.21(m,11H, arom.H)

$C_{32}H_{38}O_2$ (454.6)
Ber. C 84.54 H 8.43
Gef. C 84.67 H 8.54

(9f$^+$): Schmp.: 214-215°C (aus PE 60/90)
IR: 3430(OH), 2950(t-Bu) cm^{-1}. -
MS: 454(M^+,13 %), 436(23), 420(10), 397(30),380(100). -
NMR($CDCl_3$): 0.95(s,9H,t-Bu), 1.06(s,9H,t-Bu), 1.92(s,1H,OH),
1.99(s,1H,OH), 5.98(s,1H,olef.H), 6.80-7.45(m,11H,arom.H)
$C_{32}H_{38}O_2$ (454.6)
Ber. C 84.54 H 8.43
Gef. C 84.53 H 8.33

2,6-Di-tert-butyl-4-(4-methoxyphenyl)-1-(4-methylphenyl)-1,4-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 9g

Ausbeute: 160 mg (34 %) gelbliche Kristalle

Schmp.: 160-65°C, leicht zersetzlich
IR: 3450 cm^{-1}(OH), 2950(t-Bu), cm^{-1}. -
MS: 470(M^+,5 %), 396(100). -
NMR(Aceton-d_6): 1.06(s,9H,t-Bu), 1.07(s,9H,t-Bu), 2.24(s,3H,CH_3),
3.76(s,3H,OCH_3), 4.76(s,1H,OH), 4.84(s,1H,OH),
6.07(s,1H,olef.H), 6.77-7.65(m,11H,aromat.H)

II 2.2 Darstellung der Naphthole 1f,g aus den Diolen 9

200 mg des entsprechenden Diols werden in 2 ml $CHCl_3$ gelöst und mit 10 Tropfen reiner Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zweimal aus Petrolether (60/90) umkristallisiert.

6-tert-Butyl-2,4-di-(4-methyl-phenyl)-naphthol-(1) 1f

Ausbeute: 130 mg (76 %) farblose Kristalle

Schmp.: 128-29°C. - $C_{28}H_{28}O$(380.5)
Ber. C 88.38 H 7.42
Gef. C 88.39 H 7.52

6-tert-Butyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methyl-phenyl)-naphthol-(1) 1g

Ausbeute: 100 mg (59 %) farblose Kristalle

Schmp.: 130-31°C. - $C_{28}H_{28}O_2$ (396.5)
Ber. C 84.81 H 7.12
Gef. C 84.78 H 6.91

II 3 Darstellung des Naphthols 1i

Das 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxy-naphthol-(1) 1i wird analog zu dem von Schurr beschriebenen Naphthol 1h dargestellt [38]:
Im Reaktionskolben werden 1.7 g Chinon 3d in 10 ml Methanol und 12 ml Toluol gelöst und mit 0.84 g Zink versetzt. Unter ständigem Rühren und Kühlen werden 2.2 g konzentrierte Schwefelsäure zugetropft. Nach 2 h wird das Gemisch noch für 2 h unter Rückfluß gehalten.
Bei der Aufarbeitung ist mehrfaches Umkristallisieren oder eine säulenchromatographische Trennung nötig.
Ausbeute: 0.54 g (30 %)
Schmp.: 110-130°C(Zers.)

III Experimente zu Kapitel B (Oxygenierung)

III 1 Oxygenierungen

III 1.1 Oxygenierung bei 75°C

Allgemeine Vorschrift für die Oxygenierungsreaktion

Epoxy-p-chinole 7
300 mg K-tert-butylat werden in 10 ml tert-Butanol aufgeschlämmt und mit Sauerstoff begast. Danach trägt man 300 mg des entsprechenden Naphthols 1 in fester Form ein. Nach 2 h wird NH_4Cl-Lösung zugegeben, ausgeethert, gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird aus Petrolether (60/90) umkristallisiert.

Die Ausbeuten dieser Reaktionen finden sich in Tabelle 7(S.36); die Epoxychinole 7a,b,d sind nach spektroskopischen Daten, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den unter II 1.4 dargestellten Epoxy-p-chinolen identisch.

2-tert-Butyl-2,3-epoxy-4-hydroxy-1-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7c :

Schmp.: 144-46°C (aus PE 60/90) - $C_{20}H_{20}O_3$(308.4)
Ber. C 77.90 H 6.54
Gef. C 77.53 H 6.53

2,6-Di-tert-butyl-2,3-epoxy-4-hydroxy-4- (4-methoxyphenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7e :

Schmp.: 159-64°C (aus PE 60/90) - $C_{25}H_{30}O_4$(394.5)
Ber. C 76.11 H 7.67
Gef. C 75.94 H 7.53

6-tert-Butyl-2,3-epoxy-4-hydroxy-1-oxo-2,4-di-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7f :

Schmp.: 144-45°C (aus PE 60/90) - $C_{28}H_{28}O_3$(412.5)
Ber. C 81.52 H 6.84
Gef. C 81.44 H 6.93

6-tert-Butyl-2,3-epoxy-4-hydroxy-1-oxo-4-(4 -methoxyphenyl)-2-(4 -methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7g :

Schmp.: 134-35°C (aus PE 60/90) - $C_{28}H_{28}O_4$(428.5)
Ber. C 74.48 H 6.59
Gef. C 74.38 H 6.72

III 1.2 Oxygenierung bei -20°C

Ortho-Hydroperoxide 15 und Epoxy-p-chinole 7c-e

300 mg K-tert-butylat werden in 20 ml eines (1:1)-Gemisches aus absol. tert-Butanol/absol.Petrolether (60/90) aufgeschlämmt und unter Einleiten von trockenem Sauerstoff auf -20°C gekühlt. Danach trägt man 300 mg des entsprechenden Naphthols 1 ein. Nach 4 h wird

NH_4Cl-Lösung zugegeben, ausgeethert, und über präparative Dünnschichtchromatographie getrennt.
Die Ausbeuten dieser Reaktionen finden sich in Tabelle 7 (S.29).

2-tert-Butyl-1,2-dihydro-2-hydroperoxy-1-oxo-4-phenyl-naphthalin 15c :

Schmp.: 124-126°C, gelbliche Kristalle, leicht zersetzlich
$C_{20}H_{20}O_3$ (308.4)
Ber. C 77.90 H 6.54
Gef. C 77.67 H 6.51

2,6-Di-tert-butyl-1,2-dihydro-2-hydroperoxy-1-oxo-4-phenyl-naphthalin 15d :

Schmp.: 137-39°C,(Zers.,Gasentwicklung). - $C_{24}H_{28}O_3$(364.5)
Ber. C 79.09 H 7.74
Gef. C 79.00 H 7.78

2,6-Di-tert-butyl-1,2-dihydro-2-hydroperoxy-1-oxo-4-(4 -methoxyphenyl)-naphthalin 15e :

Schmp.: 141-144°C (Zers.Rotfärbung). - $C_{25}H_{30}O_4$(394.5)
Ber. C 76.11 H 7.67
Gef. C 76.39 H 7.77

III 2 Vergleichssynthesen

III 2.1 Darstellung der Epoxy-p-chinole 7c-e durch Epoxidierung der Chinole 4c-e

Die Epoxidierung erfolgt nach Moore [27] und nach der unter II 1.3 für 6d beschriebenen Weise.
Die Identität wurde mittels Vergleichs-IR-Spektren und Mischschmelzpunkten festgestellt.
Ausbeuten: 7c : 85 %; 7d : 94 %; 7e : 91 %

III 2.2 Darstellung der o-Chinolhydroperoxide 15 und der p-Chinolhydroperoxide aus den Naphtholen 1

Ein Gemisch von 200 mg Naphthol 1 und 600 mg aktiviertem Ceroxid wird in 20 mg tert-Butanol aufgeschlämmt und bei 50°C gerührt, innerhalb von 2 h werden 50 ml 30 % H_2O_2 zugetropft. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie lassen sich 15 und 16 (als Hauptprodukt) isolieren.

1,2-Dihydro-2-hydroperoxy-2-methyl-1-oxo-4-phenylnaphthalin 15a und 1,4-Dihydro-4-hydroperoxy-2-methyl-1-oxo-4-phenylnaphthalin 16a: Es entsteht ein Isomerengemisch 15a/16a, das auch mittels präparativer Dünnschichtchromatographie nicht aufgetrennt werden konnte. Beide Komponenten sind extrem empfindlich. Mit NMR-Integration kann das Verhältnis 16a:15a auf 4:1 geschätzt werden.

O-Chinolhydroperoxid 15d (s.o.) und 2,6-Di-tert-butyl-1,4-dihydro-4-hydroperoxy-1-oxo-4-phenyl-naphthalin 16d

Ausbeuten: 20 % 15d und 75 % 16d
Schmp.: 127-28°C (Zers.,Gasentwicklung) - $C_{24}H_{28}O_3$ (364.5)
Ber. C 79.09 H 7.74
Gef. C 78.86 H 7.88

6-tert-Butyl-1,2-dihydro-2-hydroperoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-1-oxo-naphthalin 15g und 6-tert-Butyl-1,4-dihydro-4-hydroperoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-1-oxo-naphthalin 16g
Trennung: Präparative DC, Laufmittel: PE (60/90): Toluol: Aceton = 3:1:1. Es erfolgt 100%iger Umsatz zu 15g und 16g, beim Aufarbeiten und der Trennung tritt jedoch leichte Zersetzung ein. Man erhält 125 mg (58 %) 16g und 50 mg (23.5 %) 15g, das jedoch immer mit etwas 16d verunreinigt ist (Isomerisierung). Beide Hydroperoxide fallen als Öle an und sind leicht zersetzlich. Auch vorsichtiges Umkristallisieren bei tiefen Temperaturen führt zur Zersetzung.
15g gelbes Öl, $C_{28}H_{28}O_4$ (428.5)
Ber. C 78.48 H 6.59
Gef. C 78.61 H 6.67

16g farbloses Öl, bei Aufarbeitung Gelbfärbung, $C_{28}H_{28}O_4$ (428.5)
Ber. C 78.48 H 6.59
Gef. C 78.40 H 6.71

III 3 Reaktionen der Chinolhydroperoxide 15 und 16 sowie der Epoxychinole 7

III 3.1 Darstellung des o-Chinols 17d durch Reduktion des o-Chinolhydroperoxids 15d

2,6-Di-tert-butyl-1,2-dihydro-2-hydroxy-1-oxo-naphthalin 17d
100 mg (0.3 mmol) Chinolhydroperoxid (15d) werden mit 5 ml Dimethylsulfid überschichtet und 24 h im Kühlschrank stehengelassen. Danach wird das Dimethylsulfid entfernt und o-Chinol aus Petrolether umkristallisiert:
Ausbeute: 90 mg = 94 %
spektroskopische Daten siehe Tabelle 2, S. 9

III 3.2 Darstellung der o-Chinone 19d,e durch säurekatalysierte Zersetzung des o-Chinolhydroperoxids 15

Das o-Chinolhydroperoxid (40 mg) wird in Benzol gelöst, mit einem Tropfen Trifluoressigsäure versehen und in der Kälte gerührt. Nach 1 h wird das Benzol abrotiert und das Chinon aus Petrolether umkristallisiert.

6-tert-Butyl-1,2-dihydro-1,2-dioxo-4-phenyl-naphthalin 17d
Ausbeute: 25 mg (79 %), rote Kristalle

Schmp.: 175-76°C - $C_{20}H_{18}O_2$ (290.3)
Ber. C 82.73 H 6.25
Gef. C 82.99 H 6.29
IR: 2920 (t-Bu), 1685, 1652 cm^{-1} (C=O)
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$) 1.23 (s,9H,t-Bu), 6.45(s,1H,olef.H), 7.30-8.26(m, 8H, arom.H)
MS: 292(M^++2,16 %), 262(58 %), 247(100).

6-tert-Butyl-1,2-dihydro-4-(4 -methoxyphenyl)-1,2-dioxo-naphthalin 17e
Ausbeute: 76 %, rote Kristalle
Schmp.: 174-75°C. -
MS: 322(M^++2,16 %), 307(15), 292(100),277(94)

IR: 2950(t-Bu), 1691, 1657 cm^{-1}(CO)
NMR($CDCl_3$): 1.27(s,9H,t-Bu), 3.91(s,3H,OCH_3), 6.39(s.1H,olef.H),
6.93-8.18(m,7H,arom.H).
$C_{21}H_{20}O_3$(320.4)
Ber. C 78.72 H 6.29
Gef. C 78.58 H 6.33

III 3.3 Darstellung der Epoxychinole 7 durch basenkatalysierte Umsetzung der o-Chinolhydroperoxide 15 bzw. p-Chinolhydroperoxide 16

100 mg o-Hydroperoxid 15 werden in tert-Butanol gelöst und mit 100 mg K-tert-butylat versetzt. Augenblicklich bildet sich als einziges Produkt das Epoxy-p-chinol 7. Die Aufarbeitung und Isolierung erfolgt wie unter III 1.1 beschrieben.
Die Reaktion wurde auch unter Sauerstoffausschluß in Stickstoffatmosphäre durchgeführt, um die mechanistischen Annahmen zu sichern. Die Zuordnung der Struktur erfolgte mittels Vergleichsspektren und Mischschmelzpunkt.
Auf gleiche Weise lassen sich die p-Chinolhydroperoxide 16 in 100%iger Ausbeute zu den entsprechenden Epoxy-p-chinolen 7 umsetzen.

III 3.4 Isomerisierung o-Chinolhydroperoxid 15d ⇌ p-Chinolhydroperoxid 16d

III 3.4.1 Isomerisierung in Abwesenheit von Base

Läßt man das o-Chinolhydroperoxid 15d (in CCl_4 gelöst) einige Tage stehen, so erfolgt Isomerisierung zum p-Chinolhydroperoxid 16d, aber auch Zersetzung zum o-Chinon 19d. Die Reaktion läßt sich ^{1}H-NMR-spektroskopisch verfolgen.
Setzt man analog das p-Chinolhydroperoxid 16d ein, so stellt sich ebenfalls ein Gleichgewicht zwischen o- und p-Verbindungen ein. Durch Integration des NMR-Spektrums des Gemisches und Auswertung läßt sich das Verhältnis p:o = 80:20 festlegen.

III 3.4.2 Isomerisierung in Gegenwart von K-tert-butylat als Base

100 mg p-Chinolhydroperoxid 16d werden in 5 ml Petrolether(60/90) gelöst und bei -50°C unter Rühren und Sauerstoffbegasung (um Oxygenierungsbedingungen zu gewährleisten!) mit 100 mg K-tert-butylat versetzt. Nach 10 min lassen sich dünnschichtanalytisch Spuren von o-Chinolhydroperoxid 15d und Epoxy-p-chinol 7d nachweisen. Danach erhöht sich die Konzentration von 15d laufend auf Kosten der Konzentration von 16d , während von 7d weiterhin nur Spuren sichtbar sind. Nach etwa zwei Stunden hat sich das Gleichgewicht p:o 30:70 eingestellt!

Bei längerer Reaktion oder bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf -20°C reagiert das Gemisch zu 7d ab, wobei sich dünnschichtanalytisch nachweisen läßt, daß die Konzentration des p-Chinolhydroperoxids 16d schneller abnimmt als die von 15d

III 3.5 Darstellung der Indenone 14

2 mmol des Epoxychinols 7 werden in 5 ml DMF gelöst, mit der gleichen Menge K-tert-butylat versetzt und 2 h bei 150°C gerührt (unter Rückfluß). Danach ist fast alles Epoxychinol 7 zersetzt, bzw. umgelagert. Das rote Indenon 14 wird mittels präparativer Schichtchromatographie abgetrennt(Laufmittel PE (60/90):Ether = 3:1) und aus PE umkristallisiert.

5-tert-Butyl-2,3-di-(4-methylphenyl)-1-oxo-inden 14f
Ausbeute: 63 %
Schmp.150-52°C
MS: 366(M^+,100 %), 351(34)
IR: 2940(t-Bu), 1700 cm^{-1}(CO)
NMR(Aceton d_6): 1.32(s,9H,t-Bu),2.30(s,3H,CH_3), 2.40(s,3H,CH_3)
7.12-7.44(m,11H,arom.H)

$C_{27}H_{26}O$ (366.5)
Ber. C 88.48 H 7.15
Gef. C 88.27 H 7.00

5-tert-Butyl-2-(4-methylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-inden 14g

Ausbeute: 64 %
Schmp. 150-51°C
MS: 382(M^+, 100%), 367(15)
IR: 2960(t-Bu), 1700 cm^{-1}(CO)
NMR(Aceton d_6): 1.31(s,9H,t-Bu), 2.29(s,3H,CH_3), 3.86(s,3H,OCH_3), 6.96-7.52(m,11H,arom.H)

$C_{27}H_{26}O_2$(382.5)
Ber. C 84.78 H 6.85
Gef. C 84.61 H 6.97

III 4 Oxygenierung der Naphthole 1h,i

(Vergl. auch: III 1.1 Allgemeine Vorschrift für die Oxygenierungsreaktion).
Die Oxygenierung wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.

III 4.1 Oxygenierung des Naphthols 1h

Bei der Oxygenierung entstehen vier Produkte (A-D). C und D sind leicht zersetzlich und konnten nicht identifiziert werden. A(24 %) erweist sich als Menadion 3a , B(14 %) als das Menadionepoxid 6a. Trennung mittels präparativer DC.

III 4.2 Oxygenierung des Naphthols 1i

Auch hier entstehen vier Produkte (A-D), die mittels präparativer Schichtchromatographie getrennt werden. Das Produkt D zersetzt sich beim Aufarbeiten. A (12 %) ist das Chinon 3d, B (20 %) das Chinonepoxid 6d, C (57 %) das o-Chinolhydroperoxid 15i.

2-6-Di-tert-butyl-1,2-dihydro-2-hydroperoxy-4-methoxy-1-oxo-naphthalin 15i : liegt als Öl vor.
MS: 302(M^+-16, 0.1 %), 246(100), 231(45)
IR: 3490(OH), 2970(t-Bu), 1657 cm^{-1}(CO).

NMR($CDCl_3$): 0.88(s,9H,2-t-Bu), 1.32(s,9H,6-t-Bu),3.93(s,3H,OCH_3), 5.56(s,1H,olef.H), 7.44-7.75(m,3H,arom.H)

III 5 Versuchte Darstellung des Epoxy-o-chinols 13d

III 5.1 Epoxidierung des o-Chinols 17d

Mit m-CPBA oder tert-Butylhydroperoxid/Triton B erfolgte keine Reaktion.Bei forcierteren Bedingungen (höhere Temperatur) tritt Zersetzung des o-Chinols in eine Vielzahl von Produkten ein.

III 5.2 Epoxidierung des o-Chinons 19d, Isolierung des o-Chinon-Addukts 21d

290 mg (1 mmol) o-Chinon 19d werden in 15 ml Dioxan/Ethanol (2:1) gelöst, auf 10°C gehalten und mit 100 mg (1.1 mmol) tert-Butylhydroperoxid sowie 2 Tropfen Triton B versetzt. Nach zwei Tagen werden die Lösungsmittel abrotiert, und der Rückstand wird umkristallisiert oder mittels präparativer DC (Laufmittel PE : Ether =3:1) getrennt. Man erhält 270 mg (71 %) o-Chinon-Addukt 21d.

4-tert-Butoxy-6-tert-butyl-3-hydroxy-1,2-dioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 21d :

Schmp.: 117-119°C (Bläschen,Rotfärbung)
MS: 380(M^+,0.5 %), 307(42), 278(100)
IR: 3490(OH), 2990(t-Bu), 1714 cm^{-1}(CO)
NMR(CCl_4): 1.14(s,9H,t-Bu),1.12(s,9H,t-Bu), 3.76(s,1H,H-3), 5.12(s,1H,OH,D_2O-Austausch), 7.02-8.00(m,8H,arom.H)

$C_{24}H_{28}O_4$(380.5)
Ber. C 75.76 H 7.42
Gef. C 75.53 H 7.50

IV Experimente zu Kapitel C(Säurekatalysierte Reaktionen chinolider Verbindungen)

IV 1 Säurekatalysierte Reaktionen von p-Chinolen

IV 1.1 Darstellung der o-Chinone 17 aus den p-Chinolen 4

Allgemeine Vorschrift
1.0 g des Chinols 4 werden in 20 ml Ether gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach einem Tag werden Lösungsmittel und Trifluoressigsäure abrotiert und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert.
Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurde bei der Substanz 17d die Mutterlauge auf ihre Bestandteile untersucht und das Naphthol 1d mittels präparativer DC isoliert.
Der Nachweis erfolgte durch Vergleichs-IR und Mischschmelzpunkt
Ausbeuten:
aus 4d : 74 % o-Chinon 17d und 15 % Naphthol 1d
aus 4e : 74.5 % o-Chinon 17e; Naphthol 1e DC-analytisch nachgewiesen, auf eine Isolierung wurde verzichtet.
Die o-Chinone wurden bereits unter III 3.2 beschrieben.

IV 1.2 Darstellung des p-Chinolhydroperoxids 16d aus dem p-Chinol 4d

1.41 g (15 mmol) Percarbamid werden in Ether gegeben und gründlich geschüttelt. Danach wird vom Harnstoff abfiltriert und die etherische H_2O_2-Lösung zu 0.52g 4d (1.5 mmol) gegeben, sowie ein Tropfen H_2SO_4 zugefügt. Nach zwei Tagen wird das entstandene Gemisch aufgearbeitet und das p-Chinolhydroperoxid 16d mittels präparativer DC abgetrennt.
Zur präparativen Darstellung von 16d eignet sich mehr die unter III 2.2 beschriebene Methode.

IV 2 Säurekatalysierte Reaktionen von Chinolhydroperoxiden

IV 2.1 Darstellung der Peroxyether 22d und 23d aus dem Naphthol 1d

500 mg Naphthol 1d (1.5 mmol) und 350 mg Cer-(IV)-oxid werden 4 Tage lang in 10 ml tert-Butanol und 10 ml tert-Butylhydroperoxid bei 40° gerührt.
Das Cer-(IV)-oxid wird abfiltriert, die Lösungsmittel werden im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und die etherische Phase mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer Schichtchromatographie (PE(60/90)/Ether/Aceton = 7:1:0.25) getrennt. wobei die isomeren Peroxyether 22d (71.5 %) und 23d (19 %) als alleinige Produkte isoliert werden.

2,6-Di-tert-Butyl-4-tert-butylperoxy-1-oxo-4-phenyl-1,4-dihydronaphthalin 22d

farblose Kristalle
Schmp.: 87-88°C (aus PE 60/90)
MS: 348(1.5 %), 332(100), 275(89)
M^+ nicht beobachtbar
IR: 2960(t-Bu), 1656 cm^{-1}(CO)
NMR: 1.21(s,9H,t-Bu), 1.26(s,9H,t-Bu), 1.28(s,9H,t-Bu), 6.81(s, 1H,olef.H), 7.1-8.2(m,8H,arom.H)

$C_{28}H_{36}O_3$(420.6)
Ber. C 79.96 H 8.63
Gef. C 79.74 H 8.73

2,6-Di-tert-Butyl-2-tert-butylperoxy-1,2-dihydro-1-oxo-4-phenylnaphthalin 23d
Zersetzliches gelbes Öl
MS: 348(2 %), 347(4), 331(40), 291(100),
M^+ nicht beobachtbar
IR(CCl_4): 2950(t-Bu), 1690 cm^{-1}(CO)
H-NMR(CCl_4): 1.03(s,9H,t-Bu), 1.24(s,18H,t-Bu),6.20(s,1H,olef.H), 7.0 - 8.1(m,8H,arom.H)

IV 2.2 Säurekatalysierte Reaktionen des p-Chinolhydroperoxids 16d

IV 2.2.1 Reaktionen mit Säurespuren

180 mg(0.5 mmol) Chinolhydroperoxid 16d werden in 0.6 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 0.1 ml TFA versetzt und danach 10 Tage bei 10°C gehalten.
Aus dem Reaktionsgemisch wird das Phenol 24 durch Extraktion mit Natronlauge abgetrennt: 10 mg (22%).
Der Nachweis des Phenols erfolgte durch Überführung ins 2,4,6-Tribromphenol.
Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Man erhält 100 mg p-Chinon 3d (75%) und 10 mg o-Chinon 19d (8 %)

IV 2.2.2 Reaktion mit Überschuß an Säure

90 mg des Chinolhydroperoxids 16d (0.025 mmol), gelöst in 5 ml Benzol, werden mit 5 Tropfen Trifluoressigsäure 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Säulenchromatographie werden 50 mg Chinon 3d (75 %) isoliert.

IV 2.3 Säurekatalysierte Reaktion des p-Chinolperoxyethers 22d

210 mg des Peroxids 22d werden in CCl_4 oder abs. Ether (2 ml) gelöst und mit 20 Tropfen Trifluoressigsäure 48 h gerührt. Das Gemisch wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Man erhält 100 mg o-Chinon 19d (69 %) und 50 mg o-Chinoltrifluoracetat 25 (23 %).

2,6-Di-tert-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-4-phenyl-2-trifluoracetoxynaphthalin 25 :
MS: 444(M^+,1.5 %), 429(1.5 %), 388(100)
IR(CCl_4): 2920, 2850(t-Bu),1792(OCOCF$_3$),1695 cm^{-1}(CO)
H-NMR(CCl_4): 1.10(s,9H,t-Bu),1.30(s,9H,t-Bu), 5.98(s,1H,olef.H)
7.2 - 8.1(m,8H,arom.H)

$C_{26}H_{27}F_3O_3$ (444.5)
Ber.F 12.82
Gef.F 13.46
(Fehlergrenze ±0.5)

IV 2.4 Säurekatalysierte Reaktion des o-Chinoltrifluoracetats 25

Zum Nachweis, daß das o-Chinon 19d über das o-Chinoltrifluoracetat entsteht, wurde dieses in CCl_4 gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Das o-Chinon 19d läßt sich durch Einengen der Reaktionslösung und Umkristallisieren erhalten.

V Experimente zu Kapitel D (Darstellung von Naphthalin-1,2-oxiden)

V 1 Darstellung der Naphthalin-1,2-oxide 10

Das Naphthodiol 9 wird in Chloroform gelöst und mit einem Tropfen einer 10%igen TFA-Lösung (in Chloroform) versetzt. Nach 2-3 min ist vollständiger Umsatz erfolgt, die Reaktion wird mit $NaHCO_3$-Lösung gestoppt. Die organische Phase wird 2x mit NaCl-Lösung gewaschen, dann mit Aqua dest.

2,6-Di-tert-butyl-1,2-epoxy-1,2-dihydro-1,4-di-(4-methylphenyl)-naphthalin 10f :
liegt als Öl vor, sehr leicht zersetzlich
MS: 436(M^+,1 %), 380(100)
IR: 2930(t-Bu), 1605 cm^{-1}(C=C-C-O-C)
^{1}H-NMR(Aceton-d_6): 0.90(s,9H,t-Bu),1.17(s,9H,t-Bu),2.34(s,3H,CH_3) 2.41(s,3H,CH_3), 6.58(s,1H,olef.H),6.72-7.55(m, 11H,arom.H)
^{13}C-NMR: vgl.D II 3.2.4

2,6-Di-tert-butyl-1,2-epoxy-1,2-dihydro-1-(4-methylphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-naphthalin 10g
MS: 452(M^+,4 %), 396(28), 41(100)
IR: 2930(t-Bu),1605 cm^{-1}(C=C-C-C)
^{1}H-NMR(Aceton-d_6): 0.90(s,9H,t-Bu), 1.17(s,9H,t-Bu), 2.40(s,3H,CH_3), 3.86(s,3H,OCH_3), 6.56(s,1H,olef.H), 6.72-7.61(m, 11H,arom.H)
^{13}C-NMR: vgl.D II 3.2.4

V 2 Weiterreaktion der Naphthalin-1,2-oxide 10 mit Säure

V 2.1 Reaktion von Arenoxid 10 zu dem Benzocyclohexadienon 11

Löst man 10 im NMR-Lösungsmittel $CDCl_3$, so reichen die darin vorhandenen Säurespuren aus, um 10 innerhalb von 24 h in 11 zu überführen. Die Reaktion wurde mittels ^{13}C-NMR-Spektroskopie verfolgt, sie verläuft quantitativ.

2,6-Di-tert-butyl-1-oxo-2,4-ditolyl-1,2-dihydro-naphthalin 11f
gelbkristalline Substanz,
Schmp.: 128°C(Zers. Bläschenbild.)
MS: 436(M^+,2 %), 380(100)
IR: 2950(t-Bu), 1670 cm^{-1}(CO)
NMR(Aceton-d_6): 1.11(s,9H,t-Bu), 1.14(s,9H,t-Bu), 2.23(s,3H,CH_3), 2.41(s,3H,CH_3), 6.91(s,1H,olef.H), 7.04-7.94(m, 11H, arom.H)

V 2.2 Reaktion von 10 mit Überschuß an Säure zum Naphthol 1

Läßt man 10 mehrere Tage mit katalytischer Menge an Säure stehen, oder versetzt man das 1,2-Oxid mit einem Überschuß an Säure, so bildet sich quantitativ das Naphthol 1.

Zur präparativen Darstellung der Naphthole 1f,g wird jedoch der unter G II 2.2 beschriebene Weg empfohlen.

V 2.3 Weitere Darstellungsmöglichkeiten der Verbindungen 11

V 2.3.1 Darstellung von 11 aus dem Diol 9f

Man löst 200 mg des Diols 9f ("A"-Isomeres) in 2 ml Aceton und versetzt es mit einem Tropfen einer 10%igen TFA-Lösung (in Aceton). Die Bildung der gelben Verbindung 11f verläuft dabei quantitativ. Allerdings muß sie DC-analytisch verfolgt werden. Hat sich alles Diol umgesetzt, wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand vorsichtig aus PE 60/90 umkristallisiert.

V 2.3.2 Darstellung der Vergleichsverbindung 11k

Durch Addition von $(CH_3)_2NC_6H_4Li$ an das Naphthochinon 3d in abs. Ether entsteht 11k in 20%iger Ausbeute. Die Isolierung erfolgt durch präparative Säulenchromatographie.

2,4-Bis- 4-(N,N-dimethylaminophenyl) - 2,6-di-tert-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-naphthalin 11k

gelbe Kristalle,
Schmp.: 160-62°C
MS: 438(M^+-56,100 %), 423(26), 408(12), M^+ nicht beobachtbar
IR: 2945 (t-Bu), 2790 (CH_3), 1670 (CO)
^{1}H-NMR : 1.12(1,9H,t-Bu), 1.17(s,9H,t-Bu),2.92(s,6H,dimethylamino), 3.05(s,6H,dimethylamino), 6.58(s,1H, olef.H), 6.77-8.09 (m,11H, arom.H) , gemessen in $CDCl_3$
^{13}C-NMR: 201.0 ppm (CO), 60.8 (C-2), 40.6 und 40.3 ($N(CH_3)_2$), 39.0 (C-11), 35.1 (C-13), 31.0 (C-14), 27.6 (C-12)

$C_{34}H_{44}N_2O_2$ (512.7)
Ber. C 82.55 H 8.56 N 5.66
Gef. C 82.48 H 8.57 N 5.64

H BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

1. Einleitung

Die vorstehenden Untersuchungen zum oxidativen Abbau der Naphthole zeigen, daß in Gegenwart von Sauerstoff und Base die o- und p-Chinolhydroperoxide 15 und 16 sowie die Epoxy-p-Chinole 7 entstehen.
Da im Falle des Naphthols 1d alle Abbauprodukte isoliert werden konnten, bot sich die günstige Gelegenheit, Ausgangsstoffe und Metaboliten auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Dies ist umsomehr von Interesse, als gerade die Metaboliten der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, insbesondere die Arenoxide für deren carcinogene Wirkung verantwortlich gemacht werden.

Auf der anderen Seite erscheint es aufgrund der beschränkten Verwendung der "Forschungschemikalien", der Forderung nach möglichst sparsamen Einsatz von Versuchstieren und des hohen finanziellen Aufwands eines umfassenden Screenings berechtigt, zu Beginn nur orientierte Kurzeittests durchzuführen.

2. Carcinogenese durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe

Unter Carcinogenen versteht man Chemikalien, die entweder direkt oder nach Metabolisierung malignes Zellwachstum auslösen.
Von bislang nachgewiesenen und vermuteten chemischen Carcinogenen sind die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) bisher am intensivsten auf ihre carcinogene Wirkung getestet worden, da sie aufgrund vergleichbarer Strukturelemente für systematische Struktur-Wirkungs-Beziehungen geradezu prädestiniert sind.

Interessant ist dabei die Chronologie der Suche [110] nach dem gemeinsamen Wirkungsmechanismus der PAK.
Bindungsstudien mit Nucleinsäuren, bakterielle und tierische Mutationstests, Transformationen und "in-vivo-Carcinogenese-Studien" lassen die "Bay-Region-Hypothese" als am besten begründet erscheinen.

Danach wird unter Beteiligung von Cytochrom P 450 (im endoplasmatischen Retikulum [86]) der Aromat zum Arenoxid oxidiert, das mit dem Enzym Epoxidhydratase [111]) in ein trans-Diol überführt wird. Erneute Epoxidierung dieses proximalen Carcinogens mit Cytochrom P 450 führt zum ultimalen Carcinogen, dem Diol-Epoxid, das mit den zellulären nucleophilen Basen kovalent unter Öffnung des Epoxidrings reagiert. Parallel dazu ablaufende Detoxifizierungsreaktionen überführen die proximalen und ultimalen Carcinogene in Phenole, Glutathion-Addukte oder Tetrole. Interessanterweise wirkt das Enzym Epoxidhydratase dabei sowohl detoxifizierend als auch toxisch! Weitergehende Untersuchungen zeigen, daß die Aktivität der Diolepoxide weitgehend von der Position des Oxidrings und kaum von der Existenz der beiden Hydroxylgruppen abhängt. Der Epoxidring öffnet sich unter Bildung eines Carbeniumions und reagiert mit den Zell-Nucleophilen [75]) . Da auch PAK ohne "Bay-Region", aber mit vergleichbarer Carbeniumion-Zwischenstufe (wie das Cyclopenta-(c,d)-pyren)stark mutagen sind [21]), dürfte die Bildung eines entsprechenden Carbeniumions entscheidend sein.

Auf einer weiter gefaßten Basis könnte damit die Möglichkeit zur Ausbildung einer stabilisierten benzylischen Carbeniumion-Zwischenstufe als conditio sine qua non für die carcinogene Wirkung der PAK postuliert werden. Möglicherweise können nur "langlebige" Carbeniumionen mit den in geringer Konzentration vorliegenden DNA-Nucleophilen reagieren.

Die obige Theorie steht mit dem Ergebnis der biologischen Untersuchungen des Naphthols 1d, des Epoxychinols 7d und der Chinolhydroperoxide 15d und 16d im Einklang(vgl. Kap.3).

3 Beschreibung der biologischen Tests und der Ergebnisse

3.1 Tests auf Tumor- bzw. Antitumoraktivität

Das Naphthol 1d (Test-Nummer:NSC 311346) und das Epoxy-p-chinol 7d (NSC 311347) wurden auf ihre Antitumoraktivität gegen Leukämie an Mäusen getestet. Bei dem von NIH durchgeführten Test werden die Überlebensraten zweier Mäusegruppen verglichen. Den Mäusen der Testgruppe, die an Leukämie leiden, werden verschieden hohe Mengen (mg/kg) der Testchemikalie intraperitonal verabreicht. Nach 30 Tagen wird die Behandlung beendet und die Überlebensraten der Mäuse der Testgruppen mit denen der Mäuse der Kontrollgruppe (die "nur" an Leukämie leiden) verglichen. Eine mittlere Lebenszeit der behandelten Tiere von größer als 125 % im Vergleich zur Kontrollgruppe deutet auf eine Antitumoraktivität der Testchemikalie hin, eine kleinere mittlere Lebenszeit entsprechend auf eine Tumoraktivität.

Beim Naphthol 1d und beim Epoxy-p-chinol 7d konnte keine (Anti-)Tumoraktivität festgestellt werden, die mittlere Lebensdauer der Testgruppe war etwa gleich(7d) oder nur leicht erhöht(1d).

3.2 Tests mit Ascites-Tumor-Zellen

Das o-Chinolhydroperoxid 15d (Test-Nummer G 1) und das p-Chinolhydroperoxid 16d (G 2) wurden mit Ascites-Tumor-Zellen auf ihre cytostatische Wirkung geprüft .
Ascites-Tumor-Zellen sind isoliert wachsende, einzelne Krebszellen, die in der Bauchhöhle in der sogenannten Ascites-Flüssigkeit suspendiert sind. Diese isolierten Krebszellen entnimmt man der Bauchhöhle einer Maus, zentrifugiert sie ab und suspendiert sie in geeigneten flüssigen Medien [22]. Die Testsubstanz wird zugesetzt und die Zellen bei 37°C bebrütet.
Nach bestimmten Zeitpunkten wird die Zahl der Zellen gezählt und in Relation zu den Kontrollen gesetzt.
Ist ein Cytostatikum vorhanden, so findet man eine entsprechend geringe Vermehrung der Testzellen.
Bei den untersuchten Chinolhydroperoxiden 15d und 16d konnte keine signifikante cytostatische Wirkung festgestellt werden.

3.3 Bestimmung der akuten Toxizität

Von dem Epoxychinol 7d wurde zur Abschätzung der akuten Toxizität die LD_{50} bestimmt. Dabei wird die oral aufgenommene Stoffmenge (in mg/kg Körpergewicht) gesucht, bei der 50 % der Versuchstiere (in diesem Falle Ratten) sterben.
Da die Ratten selbst bei einer Menge von 100 mg/kg Körpergewicht keine ernsthaften Gesundheitsbeeinträchtigungen zeigten, wurde auf eine exakte Bestimmung der LD_{50} verzichtet, da Tierversuche nicht unnötig ausgedehnt werden sollten.
Überträgt man die Menge von 100 mg/kg mit einem Sicherheitsfaktor von 100 auf einen erwachsenen Menschen(70 kg), so würde eine orale Aufnahmemenge von 70 mg keine ernsthaften Gesundheitsbeeinträchtigungen hervorrufen.
Die akute Toxizität des Epoxy-chinols 7d ist demnach minimal.

I LITERATURVERZEICHNIS

1. A. Rieker u. K. Scheffler, Liebigs Ann.Chem. 689,78 (1965)
2. A. Rieker u. S. Berger, Org.Magn.Res. 4, 857 (1972)
3. S. Berger, Dissertation Universität Tübingen 1973
4. L.F. Fieser, W.P. Campbell, E.M.Fry u. M.D. Gates, J.Am.Chem.Soc. 61, 3216 (1939)
5. N.G. Bromby, A.T. Peters u. F.M.Rowe, J.Chem.Soc. 1943, 144
6. H.M. Crawford, J.Am.Chem.Soc. 77, 1046 (1955)
7. H.M. Crawford, J.Org.Chem. 1971, 3533
8. P.D. Woodgate u. C.R. Fitchett, Aust.J.Chem. 27,2243 (1974)
9. H.M. Crawford, J.Am.Chem.Soc. 61, 3310 (1939)
10. H.M. Crawford, J.Am.Chem.Soc. 57, 2000 (1935)
11. H.M. Crawford, J.Am.Chem.Soc. 63, 1070 (1941)
12. H.M. Crawford, J.Am.Chem.Soc. 70, 1081 (1948)
13. H.M. Crawford, J.Org.Chem. 1963, 3082
14. D.A. Evans u. R.Y. Yong, J.Org.Chem. 1977, 350
15. D.A. Evans, J.M. Hoffmann u. L.K. Truesdale, J.Am.Chem.Soc. 95, 5822 (1973)
16. A.Rieker, W. Rundel u. H. Kessler, Z.Naturforsch. 24b, 547 (1969)
17. A.J. Waring, Österr.Chemikerzeitung 68, 232 (1959)
18. G. Henes, Dissertation Universität Tübingen 1970
19. W.C. Groutas u. D. Felker, Reviews 1980, 861
20. D.A. Evans, G.L. Carroll u. L.K. Truesdale, J.Org.Chem. 39, 914 (1974)
21. E. Eisenstadt u. A. Gold, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 75, 1667 (1978)
22. M. Wenzel, M. Schneider u. E. Liss, Z.Naturforsch. 34 c, 670 (1978)
23. G. Wittig u. W. Haag, Chem.Ber. 88, 1654 (1955)
24. J.N. Denis, R. Magnane, M. Van Eenoo u. A. Krief, Nouv.J.Chim. 3, 705 (1979)
25. K. Maryama u. S. Arakawa, J.Org.Chem. 1977, 3793
26. L.F. Fieser, J.Biol.Chem. 133, 391 (1940)
27. H.W. Moore, J.Org.Chem. 32, 1996 (1967)
28. M. Avram u. G. Mateescu, Infrared Spectroscopy, S. 284, John Wiley & Sons, New York 1972

29. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl u. W. Simon, Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag, Heidelberg 1976
30. G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem.Ber. 87, 1318 (1954)
31. G.W. Griffin, K. Ishikawa u. S.K. Satra, J.Heterocyclic Chem. 13, 1369 (1976)
32. H. Suzuki , T. Fuchita, A. Iwasa u. T. Mishina, Synthesis 1978, 905 sowie dortige Literatur
33. R. Grießhammer, Diplomarbeit Universität Tübingen 1978
34. J. Carnduff u. A. Brady, J.Chem.Res. (S) 1977, 235 (M) 1977, 2673
35. A. Rieker u. G. Henes, Tetrahedron Lett. 1968, 3775
36. A. Grießhammer u. A. Rieker, in Vorbereitung
37. A. Rieker, S. Berger u. G. Henes, Chem.Ber. 108, 3700 (1975)
38. K. Schurr, Dissertation Universität Tübingen 1964
39. B.R. Baker u. G.H. Charlson, J.Am.Chem.Soc. 64, 2658 (1942)
40. H. Laatsch, Ann. 1980, 140
41. A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, A. Rieker u. D. Koch, Angew.Chem. 88, 154 (1976); Int.Ed.Engl. 15,160 (1976)
42. A. Nishinaga u. A. Rieker, J.Am.Chem.Soc. 98, 4667 (1976)
43. A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch, K.Albert u. P. Hitchcock, J.Am.Chem.Soc. 100, 1826 (1978)
44. D. Koch, Dissertation Universität Tübingen 1979
45. R. Grießhammer, H.-P. Schneider, W. Winter u. A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1979, 3941
46. J. Carnduff u. D.G. Leppard, J.Chem.Soc. (Perkin I) 1977, 1325
47. Vortrag von J. Carnduff an der Universität Tübingen am 4.6.1981, "Stereochemical aspects of naphthol oxygenation"
48. A. Nishinaga, T. Shimizu u. T. Matsuura, Tetrahedron Lett. 1978, 3747
49. A. Nishinaga, T. Shimizu, T. Fujii u. T. Matsuura, J.Org. Chem. 45, 4997 (1980)
50. D.T. Cromer u. J.B. Mann, Acta Crystallogr. A 24,321 (1968)
51. J.C. Rusell, L.R. Nassimbeni u. G.M.L. Cragg, Acta Crystallogr. B 33, 2128 (1977)
52. G. Ferguson u. K.M.S. Islam, J.Chem.Soc. (B) 1969, 162
53. C. Riche u. C. Pascard-Billy, Acta Crystallogr. B 31, 1476 (1975)

54. B.M. Gatehouse u. D.J. Lloyd, J.Chem.Soc. (Perkin II), 1972, 932

55. B. Karlsson, A.-M. Pilotti u. A.-C. Wiehager, Acta Chem. Scand. (B) 29, 545 (1975)
56. W. Herz, R.C. Ligon, J.A. Turner u. J.F. Blount, J.Org.Chem. 42, 1885 (1977)
57. vgl. auch: A. Nishinaga, T. Itahara, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, J. Bracht u. H.J. Lindner, Tetrahedron 34, 3037 (1978)
58. A. Rieker u. N. Zeller, Tetrahedron Lett. 1968, 4969
59. analog zu: A. Nishinaga, K. Nishizawa, H. Tomita u. T.Matsuura, Synthesis 1977, 270
60. H.R. Barton, P.D. Magnus u. J.C. Quinney, J.Chem.Soc. (Perkin I) 1975, 1610

61. E.D. Bergmann, A. Heller u. Weiler-Feilchenfeld, Bull.Soc.chim. Fr. 1959, 635
62. F.D. Mills, J.Org.Chem. 46, 2389 (1981)
63. H.R. Gersmann u. A.F. Bickel, J.Chem.Soc. (B) 1971, 2230
64. E. Müller, A. Schick u. K. Scheffler, Chem.Ber. 92, 474 (1959)
65. A. Nishinaga, T. Shimizu u. T. Matsuura, Chemistry Letters 1977, 547
66. J.R.L. Smith, H.A.J. Shaw, D.M. Foulkes, A.M. Jeffrey u. M.D. Jerina, J.Chem.Soc. (Perkin II) 1977, 1583

67. J. Carnduff u. D.G. Leppard, Chem.Commun. 1971, 975
68. K.F. Wedemeyer, in: "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl Band VI/1c, Phenole , Teil 2
69. K. Dimroth u. H. Thomas, Chem.Ber. 102, 3795 (1969)
70. G.J. Moore u. A.R. Kirk, J.Org.Chem. 44, 925 (1979)
71. W.E. Barnett u. L.L. Needham, Chem.Commun. 1971, 171
72. D.M. Gash u. P.D. Woodgate, Aust.J.Chem. 32, 1863 (1979)

73. A. Nishinaga, K. Nakamura, T. Matsuura, A. Rieker, D. Koch u. R. Grießhammer, Tetrahedron 1979, 2493

74. A. Nishinaga, T. Itahara, T. Matsuura, S. Berger, G.Henes u. A. Rieker, Chem.Ber. 109, 1530 (1976)

75. D.M. Jerina et al, in: F.J. Serres et al (Hrsg.): "In vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing", Elsevier, Amsterdam 1976
76. A. Nishinaga, T. Itahara u. T. Matsuura, Synthesis 1976, 533
77. A. Nishinaga, T. Itahara u. T. Matsuura, Synthesis 1976, 604
78. Part I: A. Nishinaga, K. Nakamura, K. Yoshida u. T. Matsuura, Chem.Lett. 1977, 303;Part II: Tetrahedron Lett. 1978, 3557
79. E.C. Horswill u.K.U. Ingold, Can.J.Chem. 44, 269 (1966)
80. E. Vogel, W.A. Böll u. H. Günther, Tetrahedron Lett. 1965,609
81. D.M. Jerina, J.W. Daly u. B. Witkop, J.Am.Chem.Soc. 90, 6523 (1968)
82. E.Vogel u. H. Günther, Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 6, 385 (1967)
83. E. Vogel, R. Schubart u. W.A. Böll, Angew.Chem., Int.Ed.Engl. 3, 510 (1964)
84. D.R. Boyd, D.M. Jerina u. J.W. Daly, J.Org.Chem. 35, 3170 (1970)
85. S. Berger u. A. Rieker, Org.Magn.Res. 6, 78 (1974)
86. J.W. Daly, D.M. Jerina u. B. Witkop, Experientia 28, 1129 (1972)
87. D.M. Jerina u. J.W. Daly, Science 185, 573 (1974)
88. H. Prinzbach u. P. Vogel, Helv.Chim.Acta 52, 396 (1969)
89. R.N. Warrener, R.A. Russel u. R.Y.S. Tau, Tetrahedron Lett. 1978, 1585
90. R. Wehner u. H. Günther, Chem.Ber. 107, 3149 (1974)
91. W. Hertz, P.S. Kalyanaraman u. G. Ramakrishnan,J.Org.Chem. 42, 2264 (1977)
92. M.A. Makhlouf u. B. Rickborn, J.Org.Chem. 46, 2734 (1981)
93. G. Höfle, Tetrahedron 33, 1963 (1977)
94. K.M. Dangel u. R. Grießhammer, Studienbaustein NMR, Modellversuch Mediendidaktik, Universität Tübingen 1980
95. H.-P. Schneider, Dissertation Universität Tübingen 1981
96. A. Rieker, in: "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, Band VII/3b, Thieme-Verlag, Stuttgart 1979
97. K. Albert, H.-P. Schneider, D. Koch u. A. Rieker, Z.Naturforsch. B 33, 100 (1978)
98. Imperial Chemical Industries Ltd., Brit.Pat. 833,022 C.C. 54, 20989
99. R.B. Wright, Deut.Pat.angem; C.A. 79, 17235 (1973)
100. B.A. Gromov et al, Vysokomolekul Soedin 6, 1895 (1964) C.A. 62, 2883 (1965)

101. Farbenfabrik Bayer AG, Deut.Pat.angem., C.A. 64, 6873 (1966)
102. R.B. Wright, Brit.Pat. 1,310,510; C.A. 78, 134720 (1973)
103. G.D. Kharlampovich u. L.F. Col'tsova, Khim. Tekhnol. 10, (7), 789 (1967); C.A. 68, 105886
104. G.D. Kharlampovich u. L.F. Col'tsova, Tekh. Sb. 4, 69 (1966); C.A. 68, 60185
105. K.S. Minsker u. I.K. Pakhomova, Vysokomolekul Soedin, Ser. A 1969, 646; C.A. 70, 115816
106. J.W. Thompson u. E.R. Sherwin, J.Amer.Oil.Chemist's Soc. 43, (12), 683 (1966)
107. A. Peter, Zentralbl. Bakteriol., Parasitenk., Abt. II 121, 196 (1967)
108. R.N. Lomsadze u. R.G. Gogoberidze, Tr.Gruz.Nauch.Issled.Inst. Pishch.Prom. 2, 10 (1966); C.A. 68, 10484
109. Römpps Chemie Lexikon (Hrsg. O.-A. Neumüller), 8. Aufl., Franckh, Stuttgart 1979 und dort zitierte Literatur
110. M. Schäfer-Ridder, Nachr.Chem.Tech.Lab. 27 (1), 4 (1981)
111. F. Oesch, Xenobiotika 3, 305 (1973)

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

in Basel : H. Balli, H. Brenner, R. Conzelmann, S. Fallab, C. A. Grob, F. Güntherodt , E. Heilbronner, Th. Kaden, P. Schiess, H. Sigel, A. Zuberbühler

in Tübingen: E. Bayer, W. Braun, H. Frank, G. Gauglitz, H. Hagenmaier, M. Hanack, G. Häfelinger, S. Kemmler-Sack, P. Krauss, E. Lindner, I.-P. Lorenz, H. Mauser, H. Oberhammer, G. Pausewang, A. Rieker, W. Rundel, H. Stegmann, J. Strähle, W. Zeil

Lebenslauf

Rainer Ulrich Grießhammer
geb. am 14.07.53 in Karlsruhe
als Sohn von Peter Grießhammer (Versicherungskaufmann) und
Else Grießhammer, geb. Schnarrenberger (Hausfrau)

1957 Umzug nach Lörrach

Schulbesuch

1960-64 Besuch der Fridolin-Grundschule Lörrach
1964-72 Besuch des Hans-Thoma-Gymnasiums Lörrach
1972 Abitur, mit Auszeichnung

Studium

1972-74 Chemiestudium in Basel (Schweiz). Abschluß des Vordiploms in Chemie
1974 Wechsel an die Universität Tübingen ins 5. Fachsemester Chemie; Aufnahme des Studiums der Volkswirtschaft
1975 Aufnahme in die Hochbegabtenförderung der Friedrich-Ebert-Stiftung
1976 Abschluß des Vordiploms in Volkswirtschaft
1977 mündliche Diplomprüfung in Chemie
1978 Abschluß der Diplomarbeit "Basenkatalysierte Oxygenierung von Naphtholen", durchgeführt bei Prof. Rieker

Doktorarbeit

1978 Beginn der Doktorarbeit "Basenkatalysierte Oxygenierung von Naphtholen - Synthese, chemische Reaktivität und biologische Untersuchung der Abbauprodukte"
1980 fünfmonatige Anstellung beim Modellversuch Mediendidaktik der Universität Tübingen
Abschluß der experimentellen Arbeiten
1981 Beginn des Zivildienstes beim "Institut Für Angewandte Ökologie - e.V."
Abgabe der Doktorarbeit und mündliche Prüfung

Sprint-Druck GmbH
7000 Stuttgart 30
Wiener Str. 117
Tel. 0711/81 26 69